

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 781**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03739195 .0**  
96 Fecha de presentación: **19.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1517905**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

54 Título: **Procedimiento de preparación de pirimidinas sustituidas y derivados de pirimidina como inhibidores de proteína cinasas**

30 Prioridad:  
**20.06.2002 US 390658 P**  
**18.09.2002 US 411609 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.08.2012**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 WAVERLY STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**CHARRIER, Jean-Damien;**  
**MAZZEI, Francesca;**  
**KAY, David y**  
**MILLER, Andrew**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 386 781 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de pirimidinas sustituidas y derivados de pirimidina como inhibidores de proteína cinasas

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere también a inhibidores de proteína cinasas FLT-3, Aurora-1, Aurora-2 y Aurora-3, y a composiciones de las mismas.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado muy apoyada en los últimos años por un mejor conocimiento de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana. Una importante clase de enzimas que ha sido objeto de estudio exhaustivo es la de las proteínas cinasas.

- 15 Las proteína cinasas intervienen en la transducción de señales intracelulares. Lo hacen realizando una transferencia de grupo fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Hay una serie de cinasas y rutas a través de las cuales estímulos extracelulares y otros estímulos provocan la producción de una diversidad de respuestas celulares dentro de la célula. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, migración, diferenciación celular, secreción de hormonas, 20 activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

- 25 Muchas enfermedades están asociadas a respuestas celulares anómalas desencadenadas por sucesos mediados por proteína cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades de los huesos, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. En consecuencia, en la química médica ha habido un esfuerzo sustancial para descubrir inhibidores de proteína cinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

- 30 La familia de serina/treonina cinasas Aurora es esencial para la proliferación celular [Bischoff, J.R. & Plowman, G.D. (La familia de cinasas Aurora/Ipl1p: reguladores de la segregación cromosómica y citocinesis) *Trends in Cell Biology* 9, 454-459 (1999); Giet, R. and Prigent, C. (Cinasas correspondientes a Aurora/Ipl1p, una nueva familia oncogénica de serina-treonina cinasas mitóticas) *Journal of Cell Science* 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A. (Cinasas mitóticas como reguladoras de la división celular y sus controles) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M., y Earnshaw, W.C. (Pasajeros cromosómicos y los ABC (aurora) de la mitosis) *Trends in Cell Biology* 11, 49-54 (2001)]. Por tanto, los inhibidores de la familia de cinasas Aurora tienen la capacidad de bloquear el crecimiento de todos los tipos de tumores.

- 40 Los tres miembros conocidos de la familia en mamíferos, Aurora-A ("1"), B ("2") y C ("3") son proteínas muy homólogas responsables de la segregación cromosómica, función del huso mitótico y citocinesis. La expresión de las Aurora es baja o indetectable en células en reposo, con máximos de expresión y de actividad durante las fases G2 y mitóticas de células en el ciclo de reproducción. En células de mamíferos, los sustratos propuestos para Aurora incluyen histona H3, una proteína implicada en la condensación cromosómica, y CENP-A, cadena ligera reguladora de miosina II, proteína fosfatasa 1, TPX2, las cuales son todas requeridas para la división celular.

- 45 Desde su descubrimiento en 1997, la familia de cinasas Aurora de mamíferos ha estado estrechamente vinculada a la formación de tumores. La evidencia más convincente de ello es que la sobreexpresión de Aurora-A transforma los fibroblastos de roedores (Bischoff, J.R., *et al.* Un homólogo de la cinasa aurora de la *Drosophila* es oncogénico y se amplifica en cánceres colorrectales humanos. *EMBO J.* 17, 3052-3065 (1998)). Las células con niveles elevados de esta cinasa contienen centrosomas múltiples y husos multipolares, y rápidamente se hacen aneuploides. La actividad oncogénica de las cinasas Aurora es probable que esté vinculada con la generación de dicha inestabilidad genética. En efecto, se ha observado una correlación entre amplificación del locus *aurora-A* e inestabilidad cromosómica en tumores mamarios y gástricos. (Miyoshi, Y., Iwao, K., Egawa, C., and Noguchi, S. Asociación de la expresión de cinasa centrosómica STK15/ARNm de BTAK con inestabilidad cromosómica en cánceres de mama humanos. *Int. J. Cancer* 92, 370-373 (2001). (Sakakura, C. *et al.* La cinasa BTAK amplificada en tumores se amplifica y sobreexpresa en cánceres gástricos con posible implicación en la formación de aneuploides. *British Journal of Cancer* 84, 824-831 (2001)). Se ha descrito que las cinasas Aurora se sobreexpresan en una amplia serie de tumores humanos. Se ha detectado una expresión elevada de Aurora-A en más del 50% de tumores colorrectales 50 (Bischoff, J.R., *et al.* Un homólogo de la cinasa aurora de la *Drosophila* es oncogénico y se amplifica en cánceres colorrectales humanos. *EMBO J.* 17, 3052-3065 (1998)) (Takahashi, T., *et al.* Cinasas centrosómicas, HsAIRk1 y

HsAIRK3, se sobreexpresan en cánceres colorrectales primarios. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014 (2000)), de ovario (Gritsko, T.M. *et al.* Activación y sobreexpresión de cinasa centrosómica BTAK/Aurora-A en cáncer de ovario humano. *Clinical Cancer Research* 9, 1420-1426 (2003)), y gástricos (Sakakura, C. *et al.* La cinasa BTAK amplificada en tumores se amplifica y sobreexpresa en cánceres gástricos con posible implicación en la formación de aneuploides. *British Journal of Cancer* 84, 824-831 (2001)), y en el 94% de adenocarcinomas ductales invasivos de mama (Tanaka, T., *et al.* La cinasa centrosómica AIK1 se sobreexpresa en carcinoma ductal invasivo de mama. *Cancer Research* 59, 2041-2044 (1999)). Se han descrito también altos niveles de Aurora-A en líneas celulares de tumores renales, cervicales, neuroblastomas, melanomas, linfomas, pancreáticos y prostáticos. (Bischoff, J.R., *et al.* Un homólogo de la cinasa aurora de la *Drosophila* es oncogénico y se amplifica en cánceres colorrectales humanos. *EMBO J.* 17, 3052-3065 (1998)) (Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., and Okano, Y. Expresión dependiente del ciclo celular y localización centrosómica de una tercera proteína cinasa humana relacionada con Aurora/lpl1, AIK3. *Journal of Biological Chemistry* 274, 7334-7340 (1999)) (Zhou *et al.* La cinasa STK15/BTAK amplificada en tumores induce amplificación centrosómica, aneuploidia y transformación *Nature Genetics* 20: 189-193 (1998)) (Li *et al.* Sobreexpresión de cinasa oncogénica STK15/BTAK/Aurora-A en cáncer pancreático. *Clin. Cancer Res.* 9(3):991-7 (2003)). Se observa amplificación/sobreexpresión de Aurora-A en cánceres de vejiga humanos y la amplificación de Aurora-A está asociada con aneuploidia y conducta clínica agresiva (Sen S. *et al.* Amplificación/sobreexpresión de un gen de cinasa mitótica en cáncer de vejiga humano. *J Natl Cancer Inst.* 94(17):1320-9 (2002)). Además, la amplificación del locus *aurora-A* (20q13) tiene correlación con un mal pronóstico para pacientes con cáncer de mama nódulo-negativo (Isola, J.J., *et al.* Aberraciones genéticas detectadas por hibridación genómica comparativa predicen consecuencias en cáncer de mama nódulo-negativo. *American Journal of Pathology* 147, 905-911 (1995)). Aurora-B se expresa en gran medida en múltiples líneas celulares de tumores humanos, incluyendo células leucémicas (Katayama *et al.* AIM-1 humana: clonación del ADNc y expresión reducida durante la endomitosis en células de linaje megacariocítico. *Gene* 244:1-7)). Los niveles de esta enzima aumentan como una función de la fase de Duke en cánceres colorrectales primarios (Katayama, H. *et al.* Expresión de cinasas mitóticas y avance del cáncer colorrectal. *Journal of the National Cancer Institute* 91, 1160-1162 (1999)). Aurora-C, que normalmente se encuentra solamente en células germinales, se sobreexpresa también en un alto porcentaje de cánceres colorrectales primarios y en una diversidad de líneas celulares tumorales incluyendo células de adenocarcinoma cervical y carcinoma de mama (Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., and Okano, Y. Expresión dependiente del ciclo celular y localización centrosómica de una tercera proteína cinasa humana relacionada con Aurora/lpl1, AIK3. *Journal of Biological Chemistry* 274, 7334-7340 (1999)). (Takahashi, T., *et al.* Cinasas centrosómicas, HsAIRK1 y HsAIRK3, se sobreexpresan en cánceres colorrectales primarios. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014 (2000)).

En base a la función conocida de las cinasas Aurora, la inhibición de su actividad debe interrumpir la mitosis conduciendo a la detención del ciclo celular. Por tanto, *in vivo*, un inhibidor de Aurora reduce el crecimiento tumoral e induce regresión.

En una amplia diversidad de líneas celulares tumorales se observan niveles elevados de todos los miembros de la familia Aurora. En muchos tumores humanos se sobreexpresan Aurora cinasas y se ha descrito que esto está asociado con la inestabilidad cromosómica en tumores mamarios (Miyoshi *et al.* 2001 92, 370-373).

En múltiples líneas celulares de tumores humanos se expresa en gran medida Aurora-2 y los niveles aumentan como una función de la fase Duke en cánceres colorrectales primarios [Katayama, H. *et al.* (Expresión de cinasas mitóticas y avance del cáncer colorrectal) *Journal of the National Cancer Institute* 91, 1160-1162 (1999)]. Aurora-2 desempeña una función en el control de la segregación exacta de cromosomas durante la mitosis. La regulación defectuosa del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y otras anomalías. En tejido de cáncer de colon humano se ha descubierto que la proteína Aurora-2 está sobreexpresada [Bischoff *et al.*, *EMBO J.*, 17, 3052-3065 (1998); Schumacher *et al.*, *J. Cell Biol.*, 143, 1635-1646 (1998); Kimura *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272, 13766-13771 (1997)]. Aurora-2 está sobreexpresada en la mayoría de células transformadas. Bischoff *et al.* descubrieron altos niveles de Aurora-2 en el 96% de líneas celulares derivadas de tumores pulmonares, de colon, renales, melanoma y mama (Bischoff *et al.*, *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065). Dos estudios exhaustivos muestran Aurora-2 elevada en el 54% y el 68% (Bischoff *et al.*, *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065) (Takahashi *et al.*, 2000 *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014) de tumores colorrectales y en el 94% de adenocarcinomas ductales invasivos de mama (Tanaka *et al.*, 1999 59, 2041-2044).

La expresión de Aurora-1 es elevada en líneas celulares derivadas de tumores de colon, mama, pulmón, melanoma, riñón, ovario, páncreas, SNC, tracto gástrico y leucemias (Tatsuka *et al.*, 1998 58, 4811-4816).

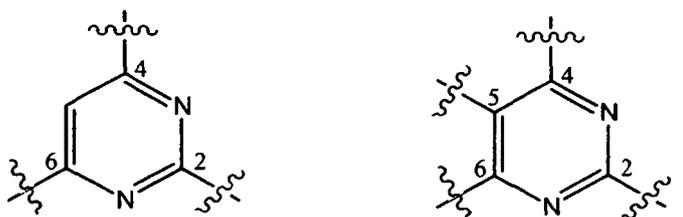
Se han detectado altos niveles de Aurora-3 en varias líneas celulares tumorales, aunque esto está limitado a testículo en tejidos normales (Kimura *et al.*, 1999 274, 7334-7340). La sobreexpresión de Aurora-3 en un alto porcentaje (cerca de 50%) de cánceres colorrectales también ha sido documentada (Takahashi *et al.*, 2000 *Jpn J Cancer Res.* 91, 1007-1014). En cambio, la familia Aurora se expresa en un nivel bajo en la mayoría de tejidos normales, siendo las excepciones tejidos con una proporción alta de células en división tales como timo y testículo (Bischoff *et al.*, *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065).

Para una revisión más detallada del papel que las cinasas Aurora juegan en trastornos proliferativos, véase Bischoff, J.R. & Plowman, G.D. (La familia de cinasas Aurora/lpl1p: reguladores de la segregación cromosómica y citocinesis)

- Trends in Cell Biology* 9, 454-459 (1999); Giet, R. and Prigent, C. (Cinasas correspondientes a Aurora/lpl1p, una nueva familia oncogénica de serina-treonina cinasas mitóticas) *Journal of Cell Science* 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A. (Cinasas mitóticas como reguladoras de la división celular y sus controles) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M., and Earnshaw, W.C. (Pasajeros cromosómicos y los ABC (aurora) de la mitosis) *Trends in Cell Biology* 11, 49-54 (2001); y Dutertre, S., Descamps, S., & Prigent, P. (Sobre el papel de aurora-A en la función de los centrosomas) *Oncogene* 21, 6175-6183 (2002).

El receptor tirosina cinasa tipo III, Flt3, desempeña una función importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, 2002, 21, 3314-3333 y Reilly, JT, *British Journal of Haematology*, 2002, 116, 744-757]. FLT-3 regula el mantenimiento de conjuntos de células madre/progenitores precoces así como el desarrollo de células maduras linfoides y mieloides [Lyman, S, Jacobsen, S, *Blood*, 1998, 91, 1101-1134]. FLT-3 contiene un dominio de cinasa intrínseca que se activa por dimerización de los receptores mediada por ligandos. Tras la activación, el dominio cinasa induce autofosforilación del receptor así como la fosforilación de diversas proteínas citoplásmicas que ayudan a propagar la señal de activación que conduce al crecimiento, diferenciación y supervivencia. Algunos de los reguladores cadena abajo de la señalización del receptor FLT-3 incluyen, cinasas relacionadas con PLC $\gamma$ , PI3-cinasa, Grb-2, SHIP y Src [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, 2002, 21, 3314-3333]. La FLT-3 cinasa desempeña una función en una variedad de tumores malignos hematopoyéticos y no hematopoyéticos. Mutaciones que inducen la activación de FLT-3 independiente de ligandos han estado implicadas en leucemia mieloides aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), mastocitosis y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Estas mutaciones incluyen cambios de aminoácidos sencillos en el dominio cinasa o duplicaciones internas en tándem, mutaciones puntuales o supresiones en el esqueleto de la región yuxtamembrana de los receptores. Además de las mutaciones activantes, el estímulo dependiente de ligandos (autocrino o paracrino) de FLT-3 natural sobreexpresada contribuye al fenotipo maligno [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, 2002, 21 3314-3333]. Véase también Sawyer, C.I. (Hallazgo del próximo Gleevec: terapia inhibitoria de la cinasa dirigida a FLT3 para leucemia mieloides aguda) *Cancer Cell.* 1, 413-415 (2002).

Se conocen en la técnica derivados de pirimidina tri- o tetrasustituidos útiles como inhibidores de cinasas. De forma típica, estos derivados de pirimidina están sustituidos en 2,4,6 ó 2,4,5,6, como se muestra a continuación:



pirimidina sustituida en 2,4,6

pirimidina sustituida en 2,4,5,6

- Los procedimientos conocidos para preparar tales derivados de pirimidina tienen muchos inconvenientes sintéticos tales como carecer de la capacidad para introducir de forma regioselectiva sustituyentes en la posición 2-, 4- ó 6- con altos rendimientos. Véase M. Botta, *Nucleosides and Nucleotides*, 13, 8, 1994, 1769-78; M. Ban, *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 7, 1998, 1057-68; Y. Fellahi, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 31, 1, 1996, 77-82; T.J. Delia, *J. Het. Chem.*, 35, 2, 1998, 269-74; H. Uchel, *Tetrahedron Lett.*, 36, 52, 1995, 9457-60; y Y. Nezu, *Pestic. Sci.*, 47, 2, 1996, 115-24.

- Existe la necesidad de un procedimiento de síntesis que se pueda usar de forma sencilla para preparar los derivados de pirimidina tri- o tetrasustituidos a gran escala. También existe la necesidad de un procedimiento que emplee el número mínimo de etapas y utilice materiales de partida fácilmente asequibles y medios de reacción sencillos. De forma ideal, dicho procedimiento se podrá aumentar de escala fácilmente, si fuera necesario, y será asequible económicamente. También existe una necesidad de un procedimiento que no conduzca a mezclas regioisoméricas de intermedios que se deben separar, por ejemplo, por procedimientos cromatográficos. Tales separaciones reducen los rendimientos globales.

El documento WO 02/022607 se refiere a compuestos de pirazol útiles como inhibidores de proteína cinasa GSK-3, y para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como diabetes y enfermedad de Alzheimer.

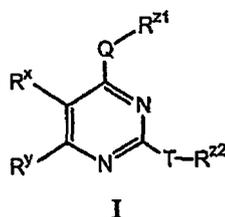
- El documento WO 02/057259 se refiere a compuestos de pirazol útiles como inhibidores de proteína cinasas Aurora-2 y GSK-3, y para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, diabetes y enfermedad de Alzheimer

Sería deseable tener un procedimiento sintético para producir derivados de pirimidina tri- o tetrasustituidos que posea las ventajas anteriores y con ello se mejore sobre los procedimientos actualmente disponibles.

**Sumario de la invención**

Los compuestos de la invención caen dentro de la fórmula general I, mostrada a continuación, y se describen con más detalle a continuación.

El procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, no es un aspecto de la presente invención:



5

en la que:

Q y T se seleccionan cada uno independientemente de oxígeno, azufre o N(R);

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido donde:

10 dos R enlazados al mismo átomo de nitrógeno se toman opcionalmente y junto con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que contiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno unido a ellos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>x</sup> es U-R<sup>5</sup>;

15 R<sup>5</sup> se selecciona de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, R o Ar;

cada U se selecciona independientemente de un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde

hasta dos unidades de metileno de U están reemplazadas de forma opcional e independiente por -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -N(R)CON(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)N(R)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -C(R)=NN(R)- o -C(R)=N-O-;

20 cada Ar se selecciona independientemente de un anillo opcionalmente sustituido, seleccionado de un anillo monocíclico de 3-7 miembros, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno oxígeno o azufre;

R<sup>y</sup> es -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, o -SR<sup>1</sup>;

25 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de R o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde:

30 cada R<sup>1</sup> está sustituido de forma opcional e independiente con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de -R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR(R<sup>3</sup>), -OC(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de R o Ar;

35 R<sup>z1</sup> se selecciona de un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde:

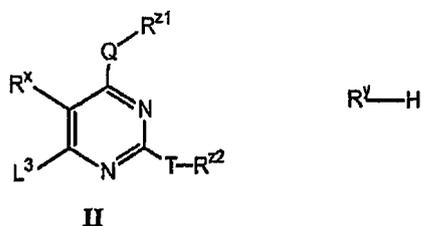
R<sup>z1</sup> está sustituido con 0-4 grupos R<sup>2</sup> seleccionados independientemente;

40 R<sup>z2</sup> es un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de forma

independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde:

$R^{z2}$  está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo o  $U-R^5$ ;

comprendiendo dicho procedimiento la etapa de combinar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula  $R^y-H$  en un medio adecuado:



5

en la que:

dicho medio adecuado comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
- ii) opcionalmente, una base adecuada; y

10  $L^3$  es un grupo lábil adecuado.

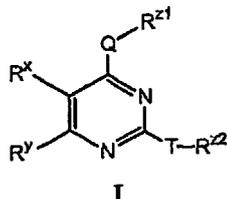
La presente invención se refiere a los siguientes compuestos de Fórmula V, descritos con más detalle a continuación, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Nº V-	Estructura	Nº V-	Estructura
1		7	
11		13	
14			

### Descripción de la invención

15 Los compuestos de la invención caen dentro de la fórmula general I, mostrada a continuación, y se describen con más detalle a continuación.

El procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, no es un aspecto de la presente invención:



en la que

Q y T se seleccionan cada uno independientemente de oxígeno, azufre o N(R);

5 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, donde:

dos R enlazados al mismo átomo de nitrógeno se toman opcionalmente y junto con el nitrógeno para formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que contiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno unido a ellos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>x</sup> es U-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, R, o Ar;

cada U se selecciona independientemente de un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C<sub>14</sub>, donde:

15 hasta dos unidades metileno de U están reemplazadas de forma opcional e independiente por -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -N(R)CON(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)N(R)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -C(R)=NN(R)- o -C(R)=N-O-;

cada Ar se selecciona independientemente de un anillo opcionalmente sustituido, seleccionado de un anillo de 3-7 miembros monocíclico, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

20 R<sup>y</sup> es -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup> o -SR<sup>1</sup>;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de R o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde:

25 cada R<sup>1</sup> está sustituido de forma opcional e independiente con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de -R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR(R<sup>3</sup>), -OC(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>);

30 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de R o Ar;

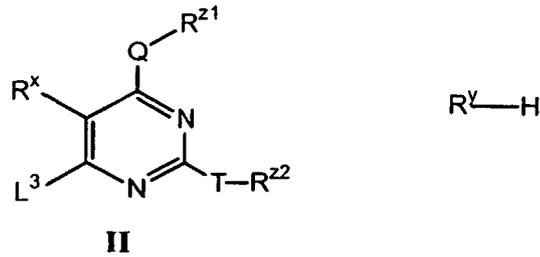
R<sup>21</sup> se selecciona de un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo monocíclico de 3-8 miembros, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, o un anillo tricíclico de 10-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde:

R<sup>21</sup> está sustituido con 0-4 grupos R<sup>2</sup> seleccionados independientemente;

35 R<sup>22</sup> es un grupo alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde:

R<sup>22</sup> está sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo o U-R<sup>5</sup>;

40 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de combinar un compuesto de Fórmula II y un compuesto de fórmula R<sup>y</sup>-H en un medio adecuado:

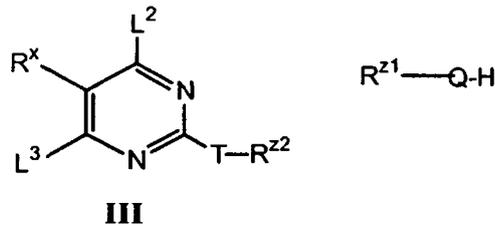


en la que:

dicho medio adecuado comprende:

- 5
- i) un disolvente adecuado; y
  - ii) opcionalmente, una base adecuada; y
- $L^3$  es un grupo lábil adecuado.

De acuerdo con otra realización, se prepara un compuesto de Fórmula II combinando un compuesto de Fórmula III con un compuesto de fórmula  $R^{z1}$ -Q-H en un medio adecuado:

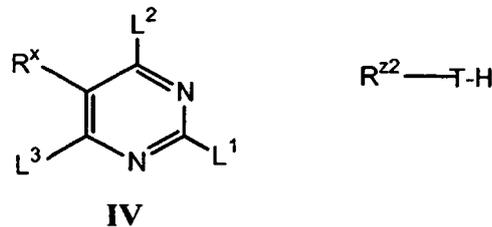


10 en la que:

dicho medio adecuado comprende:

- i) un disolvente adecuado; y
  - ii) opcionalmente, una base adecuada; y
- $L^2$  es un grupo lábil adecuado.

15 De acuerdo con otra realización adicional, se prepara un compuesto de Fórmula III combinando un compuesto de Fórmula IV con un compuesto de fórmula  $R^{z2}$ -T-H en un medio adecuado:



en la que:

dicho medio adecuado comprende:

- 20
- i) un disolvente adecuado; y
  - ii) opcionalmente, una base adecuada; y
- $L^1$  es un grupo lábil adecuado.

- Un disolvente adecuado es un disolvente o una mezcla de disolventes que, en combinación con los compuestos combinados, puede facilitar el progreso de la reacción entre ellos. El disolvente adecuado puede solubilizar uno o más de los componentes de la reacción, o, de forma alternativa, el disolvente adecuado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de la reacción. Ejemplos de disolventes adecuados útiles en la presente invención son un disolvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un hidrocarburo aromático, un disolvente aprótico polar o no polar, o cualquiera mezcla de los mismos. Estos y otros disolventes adecuados son muy conocidos en la técnica, por ejemplo véase "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4ª edición, John Wiley and Sons, N.Y. (1992).
- 5
- Preferentemente el disolvente adecuado es un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> lineal o ramificado, éter, o un disolvente aprótico polar o no polar.
- 10
- Para la reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto R<sup>y</sup>-H, un disolvente adecuado más preferente se selecciona de etanol, isopropanol, t-butanol, n-butanol o tetrahidrofurano.
- Para la reacción entre un compuesto de fórmula III y un compuesto R<sup>z1</sup>-Q-H, un disolvente adecuado más preferente se selecciona de etanol, isopropanol, t-butanol, n-butanol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano.
- 15
- Para la reacción entre un compuesto de fórmula IV y un compuesto R<sup>z2</sup>-T-H, un disolvente adecuado más preferente se selecciona de N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano.
- De acuerdo con una realización alternativa, el disolvente adecuado es R<sup>y</sup>-H. Así, en una de dichas realizaciones, el compuesto reaccionante R<sup>y</sup>-H actúa, en parte, como disolvente adecuado en combinación con un compuesto de fórmula II, y también actúa, en parte, como un compuesto reaccionante y reacciona con el compuesto de fórmula II para producir compuesto de fórmula I.
- 20
- De acuerdo con otra realización alternativa, el disolvente adecuado es R<sup>z1</sup>-Q-H. Así, en una de dichas realizaciones, el compuesto reaccionante R<sup>z1</sup>-Q-H actúa, en parte, como un disolvente adecuado en combinación con un compuesto de fórmula III, y también actúa, en parte, como un compuesto reaccionante y reacciona con el compuesto de fórmula III para producir compuesto de fórmula II.
- 25
- De acuerdo con otra realización alternativa, el disolvente adecuado es R<sup>z2</sup>-T-H. Así, en una de dichas realizaciones, el compuesto reaccionante R<sup>z2</sup>-T-H actúa, en parte, como un disolvente adecuado en combinación con un compuesto de fórmula IV, y también actúa, en parte, como un compuesto reaccionante y reacciona con el compuesto de fórmula IV para producir compuesto de fórmula III.
- Una base adecuada es una entidad química que tiene la capacidad de ser un aceptor de protones. Los ejemplos incluyen aminas orgánicas, carbonatos de metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinotérreos, e hidróxidos de metales alcalinotérreos. Estas y otras bases adecuadas son muy conocidas en la técnica, por ejemplo véase "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4th Ed., páginas 248-253, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Las bases adecuadas preferentes incluyen trialquilaminas, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Más preferentemente, la base adecuada es diisopropiletilamina o trietilamina.
- 30
- 35
- Un grupo lábil adecuado es un grupo químico que es desplazado fácilmente por un resto químico entrante. Así, la elección de un grupo lábil específico adecuado se basa en su capacidad para ser desplazado fácilmente por el resto químico entrante R<sup>y</sup> en R<sup>y</sup>-H, R<sup>z1</sup>-Q en R<sup>z1</sup>-Q-H o R<sup>z2</sup>-T en R<sup>z2</sup>-T-H. Son muy conocidos en la técnica grupos lábiles adecuados, véase por ejemplo "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4th Ed., páginas 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Tales grupos lábiles incluyen, pero no quedan limitados a, halógeno, alcóxido, sulfonilo, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, y restos de diazonio. Los ejemplos de grupos lábiles adecuados incluyen cloro, yodo, bromo, fluro, metanosulfonilo (mesilo), tosilo, triflato, nitrofenilsulfonilo (nosilo) y bromofenilsulfonilo (brosilo).
- 40
- Por ejemplo, en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, L<sup>3</sup> es desplazado por el resto entrante R<sup>y</sup> de R<sup>y</sup>-H. Por tanto, si R<sup>y</sup>-H es por ejemplo una piperazina, entonces L<sup>3</sup> es un grupo lábil que es fácilmente desplazado por el resto NH en la piperazina.
- 45
- Los grupos lábiles L<sup>3</sup> preferentes se seleccionan de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Más preferentemente, L<sup>3</sup> es cloro, yodo, o metanosulfonilo. Lo más preferentemente, L<sup>3</sup> es cloro.
- 50
- Por ejemplo, en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, L<sup>2</sup> es desplazado por el resto entrante R<sup>z1</sup>-Q de R<sup>z1</sup>-Q-H. Así, si R<sup>z1</sup>-Q-H es, por ejemplo, 3-aminopirazol, entonces L<sup>2</sup> es un grupo lábil que es desplazado fácilmente por el 3-aminopirazol.
- Grupos lábiles L<sup>2</sup> preferentes se seleccionan de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Más preferentemente, L<sup>3</sup> es cloro, yodo, o fluro. Lo más preferentemente, L<sup>3</sup> es cloro.

Por ejemplo, en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula III,  $L^1$  es desplazado por el resto entrante  $R^{22}$ -T de  $R^{22}$ -T-H. Así, si  $R^{22}$ -T es por ejemplo un ariltiol opcionalmente sustituido, entonces  $L^1$  es un grupo lábil que es desplazado fácilmente por el grupo tio en el ariltiol opcionalmente sustituido.

- 5 Grupos lábiles  $L^1$  preferentes se seleccionan de halógeno, arilsulfonilo opcionalmente sustituido o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido. Más preferentemente,  $L^3$  es cloro, yodo, o metanosulfonilo. Lo más preferentemente,  $L^3$  es metanosulfonilo.

10 De acuerdo con una realización alternativa, el grupo lábil adecuado se puede generar *in situ* dentro del medio de reacción. Por ejemplo,  $L^3$  en un compuesto de fórmula II se puede generar *in situ* a partir de un precursor de ese compuesto de fórmula II en el que dicho precursor contiene un grupo fácilmente reemplazado por  $L^3$  *in situ*. En una ilustración específica de dicha sustitución, dicho precursor de un compuesto de fórmula II contiene un grupo (por ejemplo, un grupo cloro o grupo hidroxilo) que es reemplazado *in situ* por  $L^3$ , tal como un grupo yodo. La fuente del grupo yodo puede ser, por ejemplo, yoduro sódico. En consecuencia,  $L^2$  y  $L^1$  se pueden formar también *in situ* de una manera análoga. Dicha generación *in situ* de un grupo lábil adecuado es muy conocida en la técnica, véase por ejemplo "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, páginas 430-431, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

15 De acuerdo con otra realización alternativa, un anión de cualquiera de  $R^y$  en  $R^y$ -H,  $R^{z1}$ -Q en  $R^{z1}$ -Q-H o  $R^{22}$ -T en  $R^{22}$ -T-H se puede formar antes de la adición al medio de reacción. La preparación de dicho anión es muy conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, cuando T es oxígeno, el anión de  $R^{22}$ -T-H se forma fácilmente tratando  $R^{22}$ -T-H con una base tal como hidruro sódico. Este anión oxígeno se puede combinar después con el compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula III.

20 De acuerdo con otra realización, las reacciones descritas en el presente documento se realizan a una temperatura menor o igual a la temperatura de reflujo del medio de reacción. De acuerdo con otra realización, dicho medio de reacción tiene una temperatura menor que el punto de ebullición de dicho disolvente adecuado o a una temperatura alcanzada sometiendo a reflujo dicho disolvente adecuado en dicho medio de reacción. En otra realización, dicho medio de reacción tiene una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 190 °C. De acuerdo con una realización más, dicho medio de reacción tiene una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 120 °C. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, dicho medio de reacción tiene una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 115 °C.

Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las definiciones siguientes a menos que se indique de otro modo.

30 El término "Aurora" se refiere a cualquier isoforma de la familia Aurora de proteína cinasas, que incluye Aurora-1 Aurora-2 y Aurora-3. El término "Aurora" se refiere también a isoformas de la familia Aurora de proteína cinasa conocidas como Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C.

35 La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". A menos que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible de grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

40 El término "alifático" o "grupo alifático" cuando se usa en el presente documento significa una cadena hidrocarbonada  $C_1$ - $C_8$  lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo  $C_3$ - $C_8$  monocíclico o un hidrocarburo  $C_8$ - $C_{12}$  bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (referido también en el presente documento como "carbociclo" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula donde cualquier anillo individual en dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, lineales o ramificados, y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

45 Los términos "alquilo", "alcoxilo", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo" y "alcoxycarbonilo", usados solos o como parte de un resto mayor incluyen tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono. Los términos "alquenilo" y "alquinilo", usados solos o como parte de un resto mayor incluyen tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen uno a doce átomos de carbono.

50 El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico. El término "nitrógeno" también incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o  $NR^+$  (como en pirrolidinilo N-sustituido).

55 El término "arilo" o "anillo arilo" se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un total de cinco a catorce átomos de carbono de anillo, donde al menos un anillo es aromático y donde cada anillo del sistema contiene tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de forma indistinta con la expresión "anillo

arilo". Ejemplos incluyen fenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo, 2-antracilo y biciclo[2.2.2]oct-3-ilo.

Tamaños de anillos más preferentes para anillos arilo son los indicados más adelante para diversas realizaciones preferentes de compuestos de fórmula I.

5 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxilo" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de forma indistinta con el término "anillo arilo". El término "arilo" se refiere también a sistemas de anillos heteroarilo como se define más adelante en el presente documento.

10 El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento significa sistema de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen cinco a catorce miembros de anillo, donde uno o más miembros de anillo es un heteroátomo y donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo.

15 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros en anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de forma indistinta con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

20 Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxilo y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en un átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo se seleccionan de halógeno,  $-R^0$ ,  $-OR^0$ ,  $-SR^0$ , 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con  $R^0$ ,  $-O(Ph)$  opcionalmente sustituido con  $R^0$ ,  $-CH_2(Ph)$  opcionalmente sustituido con  $R^0$ ,  $-CH_2-CH_2(Ph)$ , opcionalmente sustituido con  $R^0$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-NR^0C(O)R^0$ ,  $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ,  $-NR^0CO_2R^0$ ,  $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ,  $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ,  $-NR^0NR^0CO_2R^0$ ,  $-C(O)C(O)R^0$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ,  $-CO_2R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)N(R^0)_2$ ,  $-OC(O)N(R^0)_2$ ,  $-S(O)_2R^0$ ,  $-SO_2N(R^0)_2$ ,  $-S(O)R^0$ ,  $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ ,  $-NR^0SO_2R^0$ ,  $-C(=S)N(R^0)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^0)_2$  o  $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$ , donde cada  $R^0$  se selecciona independientemente de hidrógeno, grupo alifático  $C_{1-6}$ , un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido, fenilo,  $-O(Ph)$ , o  $-CH_2(Ph)$ . Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de  $R^0$  se seleccionan de  $NH_2$ ,  $NH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ , halógeno, alifático  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $O(\text{halo(alifático } C_{1-4}))$  o  $halo(\text{alifático } C_{1-4})$ .

30 Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los incluidos anteriormente para carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2(\text{alquilo})$ ,  $=NNHSO_2(\text{alquilo})$  o  $=NR^*$ , donde cada  $R^*$  se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de  $R^*$  se seleccionan de  $NH_2$ ,  $NH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ , halógeno, alifático  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $O(\text{halo(alifático } C_{1-4}))$ , o  $halo(\text{alifático } C_{1-4})$ .

40 Sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$  o  $-NR^+SO_2R^+$ ; donde  $R^+$  es hidrógeno, un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,  $-O(Ph)$  opcionalmente sustituido,  $-CH_2(Ph)$  opcionalmente sustituido,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de  $R^+$  se seleccionan de  $NH_2$ ,  $NH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ , halógeno, alifático  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $O(\text{halo(alifático } C_{1-4}))$ , o  $halo(\text{alifático } C_{1-4})$ .

45 La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible solamente si dicha combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente posible. Un compuesto estable o compuesto químicamente posible es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

50 Resultará evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras, estando dentro del alcance de la invención la totalidad de tales formas tautómeras de los compuestos.

55 A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento significan también que incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, están dentro del alcance de la invención los isómeros estereoquímicos aislados así como las

mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos. A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas aquí significan también que incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención compuestos que tienen las presentes estructuras salvo por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ . Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis o sondas en ensayos biológicos.

De acuerdo con otra realización, Q de la fórmula I es NH, oxígeno o azufre.

De acuerdo con una realización preferente, Q de la fórmula I es NR. Más preferentemente, Q de la fórmula I es NH.

De acuerdo con otra realización preferente, T de la fórmula I es oxígeno o azufre. Más preferentemente, T de la fórmula I es azufre.

De acuerdo con otra realización, T de la fórmula I es oxígeno y el anión de  $\text{R}^{22}\text{-T-H}$  se forma antes de combinarse con un compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula III.

De acuerdo con otra realización,  $\text{R}^x$  de la fórmula I es  $\text{U-R}^5$ , donde U es un enlace de valencia, -O- o -NR-, y  $\text{R}^5$  es R o Ar.

De acuerdo con otra realización preferente,  $\text{R}^x$  de la fórmula I se selecciona de R, Ar o  $\text{-N(R)}_2$ . Más preferentemente,  $\text{R}^x$  de la fórmula I es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización preferente,  $\text{R}^y$  de la fórmula I se selecciona de  $\text{-OR}^1$  o  $\text{-N(R}^1)_2$ .

De acuerdo con otra realización,  $\text{R}^y$  de la fórmula I se selecciona de  $\text{N(R}^1)_2$  donde cada  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de R o un anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes  $\text{R}^1$  preferentes se seleccionan de  $\text{-OR}^3$ ,  $\text{-SR}^3$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ , oxo, halógeno,  $\text{-N(R}^3)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^3$ , o un anillo aromático o no aromático de 3-6 miembros que tiene cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes más preferentes en  $\text{R}^1$  son anillos no aromáticos de 5-6 miembros que tienen 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes más preferentes en el grupo alifático  $\text{C}_{1-4}$   $\text{R}^1$  son  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y tiomorfolinilo.

De acuerdo con otra realización preferente,  $\text{R}^y$  de la fórmula I se selecciona de  $\text{N(R}^1)_2$ , donde cada  $\text{R}^1$  es R tal que los dos grupos R se toman conjuntamente para formar un anillo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes preferentes en dicho anillo se seleccionan de  $\text{-R}^3$ ,  $\text{-OR}^3$ ,  $\text{-SR}^3$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ , oxo, halógeno,  $\text{-N(R}^3)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^3$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-SO}_2\text{R}^3$ , o un anillo aromático o no aromático de 3-6 miembros que tiene cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes más preferentes en dicho anillo se seleccionan de alifático  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(alifático C}_{1-4})$ ,  $\text{N(alifático C}_{1-4})_2$ , fenilo opcionalmente sustituido,  $\text{CO}_2(\text{alifático C}_{1-4})$ , o  $\text{SO}_2(\text{alifático C}_{1-4})$ . Los sustituyentes más preferentes en dicho anillo se seleccionan de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ , ciclopropilo,  $\text{CH}_2$ ciclopropilo,  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{t-butilo}$ ,  $\text{CH}_2$ fenilo, fenilo,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$ , isopropilo, propilo, t-butilo,  $(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ , o  $(\text{CH}_2)_2\text{C(O)morfolin-4-ilo}$ .

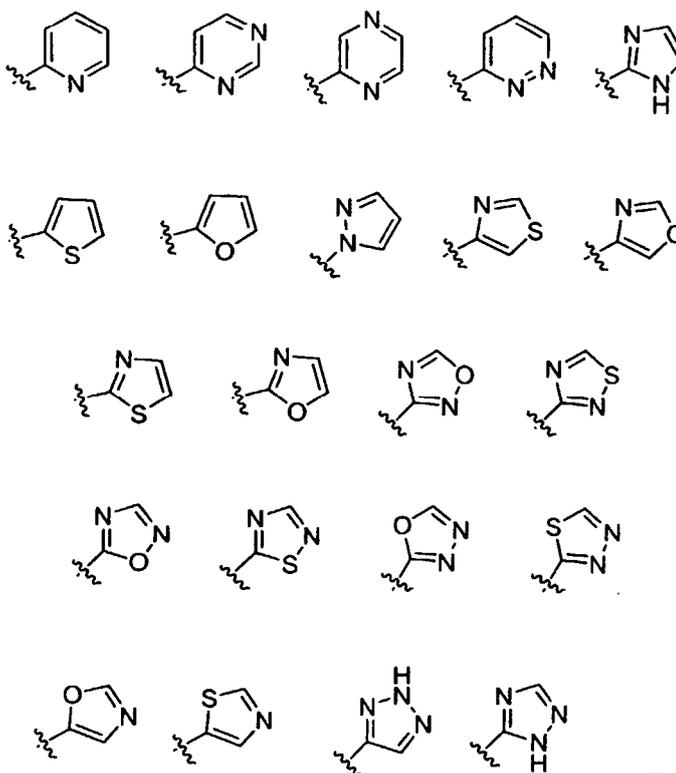
Muy preferentemente,  $\text{R}^y$  de la fórmula I es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, diazepanilo o tetrahidroisoquinolinilo, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ , ciclopropilo,  $\text{CH}_2$ ciclopropilo,  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{t-butilo}$ ,  $\text{CH}_2$ fenilo, fenilo,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$ , isopropilo, propilo, t-butilo,  $(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ , o  $(\text{CH}_2)_2\text{C(O)morfolin-4-ilo}$ .

De acuerdo con otra realización,  $\text{R}^{z1}$  de la fórmula I es un anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde dicho anillo está sustituido de forma opcional e independiente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $\text{-R}^3$ ,  $\text{-OR}^3$ ,  $\text{-SR}^3$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ , oxo, halógeno,  $\text{-N(R}^3)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^3$ ,  $\text{-OC(O)R}^3$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-SO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-SO}_2\text{N(R}^3)_2$ ,  $\text{-N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-C(O)NR(R}^3)$ ,  $\text{-C(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{-OC(O)NR(R}^3)$ ,  $\text{-OC(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{-NR}^3\text{C(O)R}^3$ ,  $\text{-NR}^3\text{C(O)N(R}^3)_2$  o  $\text{-NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ .

De acuerdo con otra realización,  $\text{R}^{z1}$  de la fórmula I es un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, donde dicho anillo está sustituido de forma opcional e independiente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $\text{-R}^3$ ,  $\text{-OR}^3$ ,  $\text{-SR}^3$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ , oxo, halógeno,  $\text{-N(R}^3)_2$ ,  $\text{-C(O)R}^3$ ,  $\text{-OC(O)R}^3$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-SO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-SO}_2\text{N(R}^3)_2$ ,  $\text{-N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{-C(O)NR(R}^3)$ ,  $\text{-C(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{-OC(O)NR(R}^3)$ ,  $\text{-OC(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{-NR}^3\text{C(O)R}^3$ ,  $\text{-NR}^3\text{C(O)N(R}^3)_2$  o  $\text{-NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ .

- De acuerdo con una preferente realización más preferente,  $R^{z1}$  de la fórmula I es un anillo de cinco o seis miembros totalmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde dicho anillo está sustituido de forma opcional e independiente con hasta tres sustituyentes seleccionados de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$  o  $-NR^3CO_2R^3$ .

Anillos  $R^{z1}$  preferentes de la fórmula I son anillos opcionalmente sustituidos seleccionados de pirazol o cualquiera de los siguientes anillos de 5-6 miembros:



- 10 Lo más preferentemente,  $R^{z1}$  de la fórmula I es un anillo de pirazol que tiene hasta tres sustituyentes como se han definido anteriormente.

De acuerdo con otra realización preferente,  $R^{z1}$  de la fórmula I tiene hasta dos sustituyentes, donde dichos sustituyentes son como se han descrito anteriormente. Más preferentemente,  $R^{z1}$  de la fórmula I tiene un sustituyente, donde dicho sustituyente es como se ha descrito anteriormente.

- 15 Sustituyentes preferentes en el resto  $R^{z1}$  de la fórmula I son  $-N(R^3)_2$ ,  $-OR^3$ , Ar, o un grupo alifático  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, donde Ar es un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Un sustituyente incluso más preferente en el resto  $R^{z1}$  de la fórmula I es un grupo alifático  $C_1$ - $C_4$ . Los sustituyentes más preferentes en el resto  $R^{z1}$  de la fórmula I se seleccionan de metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo o fenilo.

De acuerdo con otra realización,  $R^{z1}$  de la fórmula I es un grupo alifático  $C_1$ - $C_6$  sustituido con 0-4 grupos  $R^2$ . Preferentemente,  $R^{z1}$  está sustituido con 0-3 grupos  $R^2$ , donde cada  $R^2$  se selecciona independientemente de  $R^3$ , oxo, halógeno,  $N(R^3)_2$ , CN o  $CO_2R^3$ .

- 25 De acuerdo con una realización preferente,  $R^{z2}$  de la fórmula I es un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$  o  $-NR^3CO_2R^3$ .

- 30 Más preferentemente,  $R^{z2}$  de la fórmula I se selecciona de un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un

anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 9-10 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados como se ha descrito anteriormente. Lo más preferentemente,  $R^{22}$  de la fórmula I se selecciona de fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzodioxinilo, isobenzofurano, indanilo, indolilo, indolinilo, indazolilo o isoquinolinilo, donde el resto  $R^{22}$  de la fórmula I está sustituido de forma opcional e independiente con hasta tres sustituyentes como se ha descrito anteriormente.

Sustituyentes preferentes en  $R^{22}$  de la fórmula I, cuando está presente, se seleccionan independientemente de halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^3)$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ , o  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ . Sustituyentes más preferentes en el resto  $R^{22}$  de la fórmula I se seleccionan independientemente de  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONHET}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHAc}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{n-propilo})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{isopropilo})$ ,  $-\text{NHCOEt}$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCO}(\text{ciclopropilo})$ ,  $-\text{NHCO}(\text{isopropilo})$ ,  $-\text{NHCO}(\text{isobutilo})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2(\text{morfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2(\text{morfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{morfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{NHCO}_2(\text{t-butilo})$ ,  $-\text{NH}(\text{ciclohexilo})$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ , metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo.

De acuerdo con otra realización preferente,  $R^{22}$  de la fórmula I tiene hasta dos sustituyentes, donde dichos sustituyentes son como se han descrito anteriormente. Más preferentemente,  $R^{22}$  de la fórmula I tiene un sustituyente, donde dicho sustituyente es como se ha descrito anteriormente. Lo más preferentemente,  $R^{22}$  de la fórmula I tiene un sustituyente seleccionado de  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , donde cada  $R^3$  se selecciona independientemente de R o Ar y donde R es hidrógeno o un grupo alifático  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido.

De acuerdo con otra realización,  $R^{22}$  de la fórmula I es un grupo alifático  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^3)$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ , o  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ . Más preferentemente,  $R^{22}$  de la fórmula I es un grupo alifático  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)_2$  o  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ .

Realizaciones preferentes de  $R^x$ , T, Q,  $R^{21}$ , y  $R^{22}$  en la fórmula II son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Realizaciones preferentes del resto  $R^y$  de  $R^y\text{-H}$  son como se han descrito para el grupo  $R^y$  en la fórmula I.

Realizaciones preferentes de  $R^x$ ,  $L^3$ , T y  $R^{22}$  en la fórmula III son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

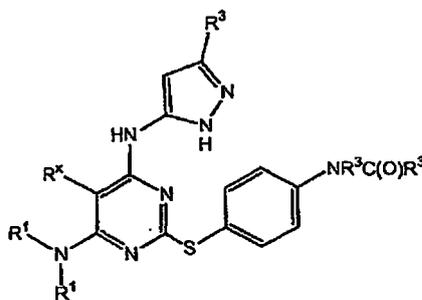
Realizaciones preferentes de los restos Q y  $R^{21}$  de  $R^{21}\text{-Q-H}$  son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Realizaciones preferentes de  $R^x$ ,  $L^3$ ,  $L^2$  y Q en la fórmula IV son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Realizaciones preferentes de  $R^{22}$  y T en  $R^{22}\text{-T-H}$  son como se han descrito para estos restos en la fórmula I.

Preferentemente  $R^x$  en los procedimientos de la presente invención es distinto de un grupo lábil adecuado:

Compuestos preferentes de la fórmula I, preparados usando los procedimientos de la presente invención, tienen la fórmula I':



I'

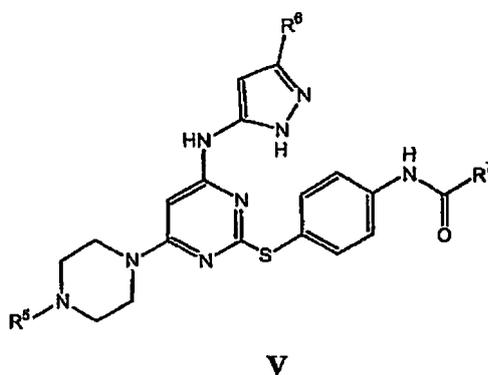
o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente.

Grupos  $R^1$  preferentes de la fórmula I' se seleccionan independientemente de R, donde R es hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido. Sustituyentes preferentes en el grupo alifático  $C_{1-4}$  del resto  $R^1$  de la fórmula I' se seleccionan de  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ , o un anillo de 3-6 miembros aromático o no aromático que tiene cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 5 Sustituyentes más preferentes en el grupo alifático  $C_{1-4}$  del resto  $R^1$  de la fórmula I' son anillos no aromáticos de 5-6 miembros que tienen 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes más preferentes en el grupo alifático  $C_{1-4}$   $R^1$  del resto  $R^1$  de la fórmula I' son  $NH(CH_3)$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ , morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y tiomorfolinilo.

- 10 De acuerdo con otra realización preferente, cada  $R^1$  de la fórmula I' es R tal que los dos grupos R se toman conjuntamente para formar un anillo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sustituyentes preferentes en dicho anillo se seleccionan de  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , oxo, halógeno,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ , o un anillo aromático o no aromático de 3-6 miembros que tiene cero a dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes más preferentes en dicho anillo se seleccionan de grupo alifático  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alifático } C_{1-4})$ ,  $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ , fenilo opcionalmente sustituido,  $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ , o  $SO_2(\text{alifático } C_{1-4})$ . Los sustituyentes más preferentes en dicho anillo se seleccionan de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(CH_2)_2SO_2CH_3$ , ciclopropilo,  $CH_2$ ciclopropilo,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CO_2t$ -butilo,  $CH_2$ fenilo, fenilo,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , isopropilo, propilo, t-butilo,  $(CH_2)_2CN$ , o  $(CH_2)_2C(O)$ morfolin-4-ilo.

- 20 Más preferentemente, el anillo formado por  $N(R^1)_2$  de la fórmula I' es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, diazepanilo o tetrahydroisoquinolinilo, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, metilsulfonilo,  $(CH_2)_2SO_2CH_3$ , ciclopropilo,  $CH_2$ ciclopropilo,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CO_2t$ -butilo,  $CH_2$ fenilo, fenilo,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ morfolin-4-ilo,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , isopropilo, propilo, t-butilo,  $(CH_2)_2CN$  o  $(CH_2)_2C(O)$ morfolin-4-ilo.
- 25 Compuestos más preferentes dentro de los compuestos de la fórmula I preparados usando los procedimientos de la presente invención tienen la fórmula V:



o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

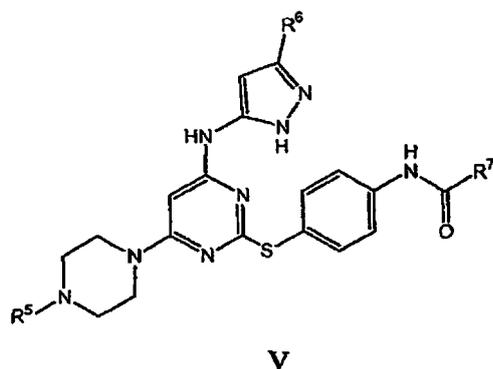
- $R^5$  se selecciona de hidrógeno o grupo alifático  $C_{1-4}$ ;
- 30  $R^6$  se selecciona de grupo alifático  $C_{1-3}$ ; y
- $R^7$  se selecciona de grupo alifático  $C_{1-4}$ .

Grupos  $R^5$  preferentes de la fórmula V se seleccionan de halógeno, metilo, etilo, t-butilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, o isopropilo. Grupos  $R^5$  más preferentes de la fórmula V se seleccionan hidrógeno o metilo. Lo más preferentemente,  $R^5$  de la fórmula V es metilo.

- 35 Grupos  $R^6$  preferentes de la fórmula V se seleccionan de metilo, etilo, o ciclopropilo. Grupos  $R^6$  más preferentes de la fórmula V son metilo o ciclopropilo. Lo más preferentemente,  $R^6$  de la fórmula V es metilo.

Grupos  $R^7$  preferentes de la fórmula V se seleccionan de metilo, etilo, t-butilo, o ciclopropilo. Grupos  $R^7$  más preferentes de la fórmula V se seleccionan de etilo o ciclopropilo. Lo más preferentemente,  $R^7$  de la fórmula V es ciclopropilo.

- 40 De acuerdo con otra realización, la presente invención describe un compuesto de la fórmula V:



o una sal farmacéuticamente del mismo; en la que

$R^5$  se selecciona de hidrógeno o grupo alifático  $C_{1-4}$ ;

$R^6$  se selecciona de grupo alifático  $C_{1-3}$ ; y

- 5  $R^7$  se selecciona de grupo alifático  $C_{1-4}$ ; siempre que dicho compuesto sea distinto que N-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-il-sulfanil]-fenil}-propionamida.

Grupos  $R^5$  preferentes de la fórmula **V** se seleccionan de hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, o isopropilo. Grupos  $R^5$  más preferentes de la fórmula **V** se seleccionan de hidrógeno o metilo. Lo más preferentemente,  $R^5$  de la fórmula **V** es metilo.

- 10 Grupos  $R^6$  preferentes de la fórmula **V** se seleccionan de metilo, etilo, o ciclopropilo. Grupos  $R^6$  más preferentes de la fórmula **V** son metilo o ciclopropilo. Lo más preferentemente,  $R^6$  de la fórmula **V** es metilo.

Grupos  $R^7$  preferentes de la fórmula **V** se seleccionan de metilo, etilo, t-butilo, o ciclopropilo. Grupos  $R^7$  más preferentes de la fórmula **V** se seleccionan de etilo o ciclopropilo. Lo más preferentemente,  $R^7$  de la fórmula **V** es ciclopropilo.

- 15 Los compuestos de la fórmula **V** caen dentro del género de compuestos descritos en la publicación PCT WO 02/057259. Sin embargo, los solicitantes han descubierto que los presentes compuestos han aumentado de forma sorprendente e inesperada su potencia como inhibidores de Aurora proteína cinasa y/o FLT-3 proteína cinasa.

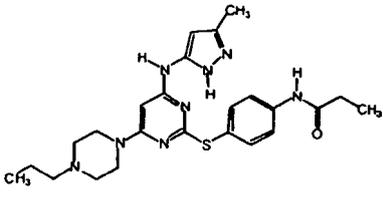
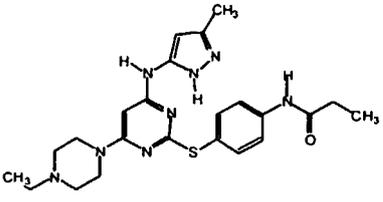
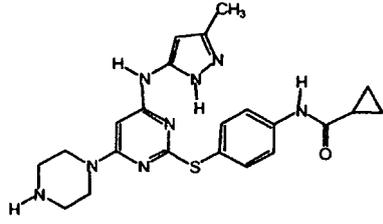
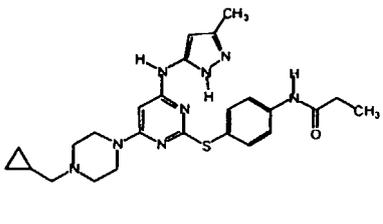
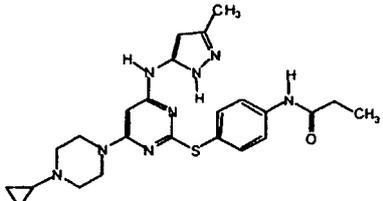
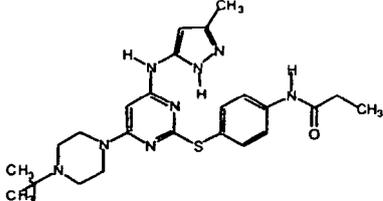
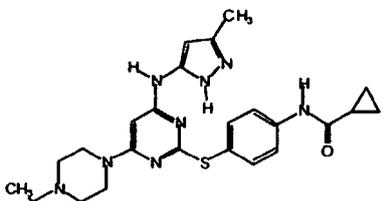
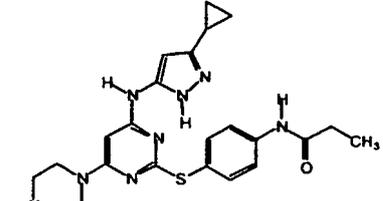
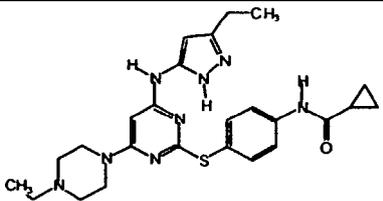
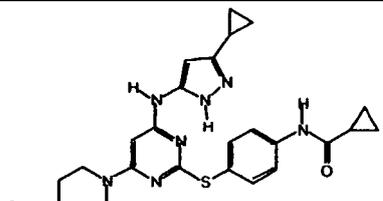
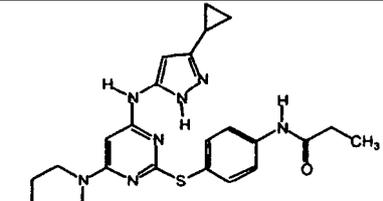
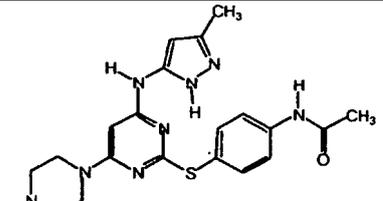
En la Tabla 1 siguiente se incluyen estructuras ejemplares de la fórmula **V**.

20

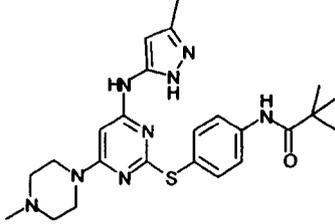
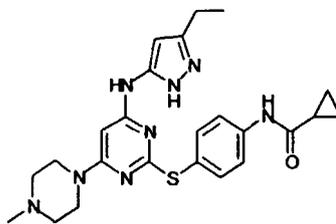
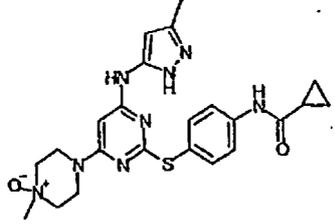
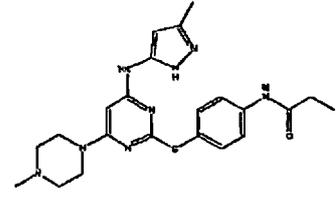
Tabla 1

Nº V-	Estructura	Nº V-	Estructura
1		2	
3		4	

(continuación)

Nº V-	Estructura	Nº V-	Estructura
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

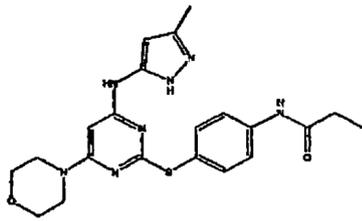
(continuación)

Nº V-	Estructura	Nº V-	Estructura
17		18	
19		20	

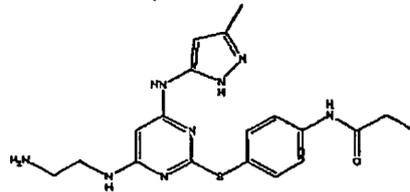
Otros compuestos ejemplares de la fórmula I preparados de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se describen en la Tabla 2 dada a continuación

5

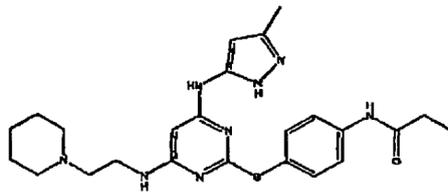
Tabla 2. Compuestos Ejemplares de la Fórmula I.



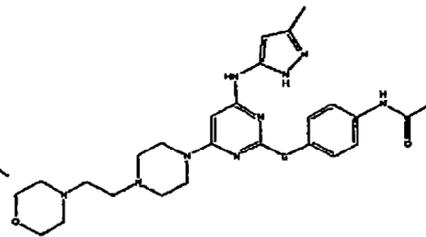
I-1



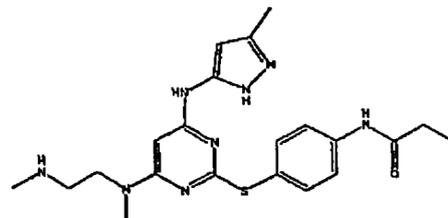
I-2



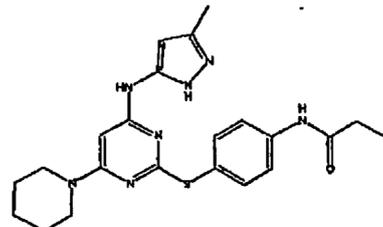
I-3



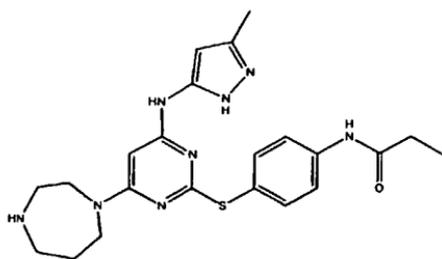
I-4



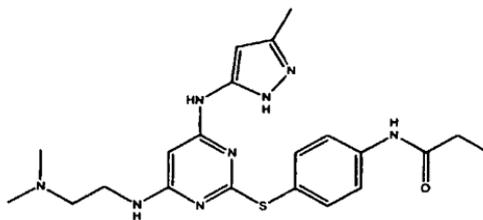
I-5



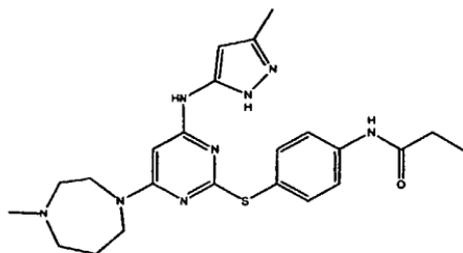
I-6



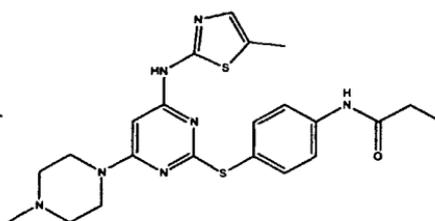
**I-7**



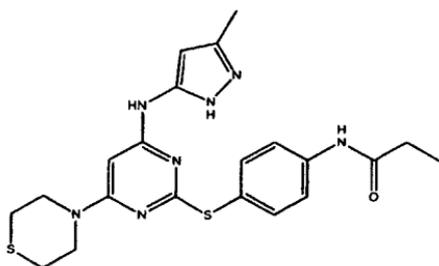
**I-8**



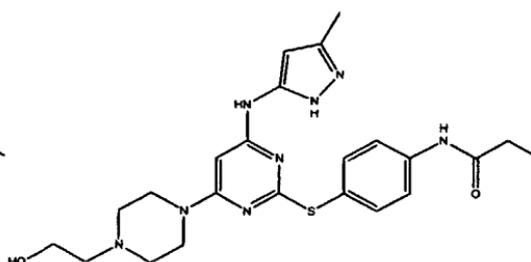
**I-9**



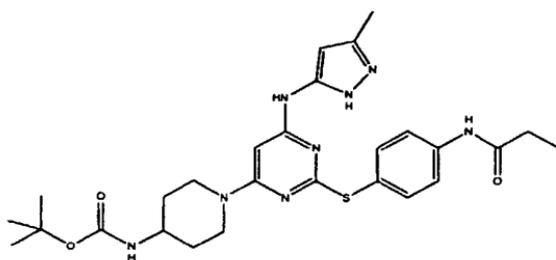
**I-10**



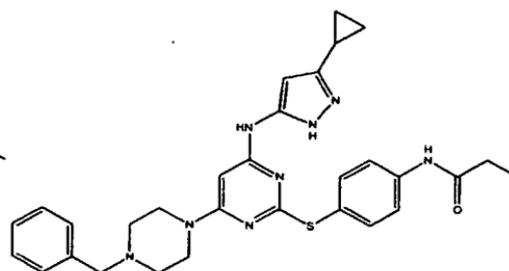
**I-11**



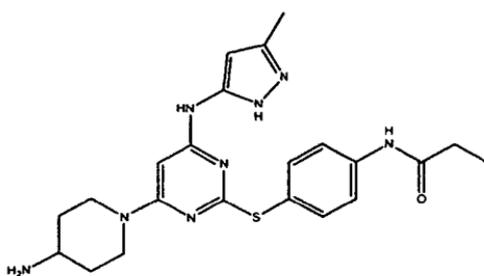
**I-12**



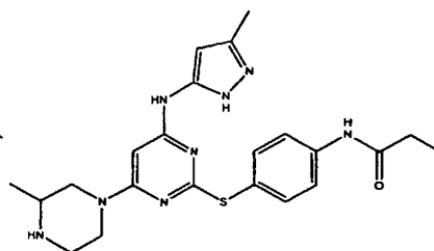
**I-13**



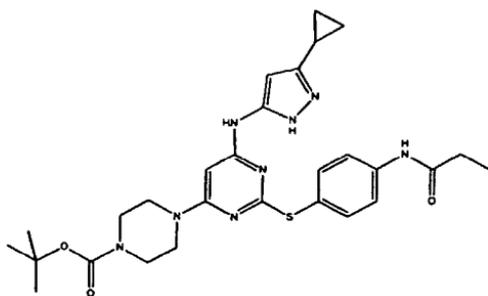
**I-14**



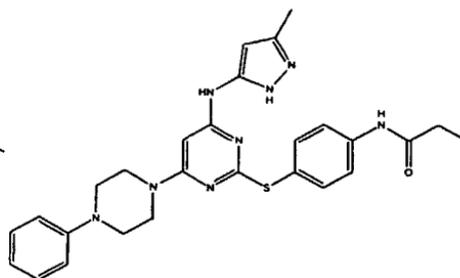
**I-15**



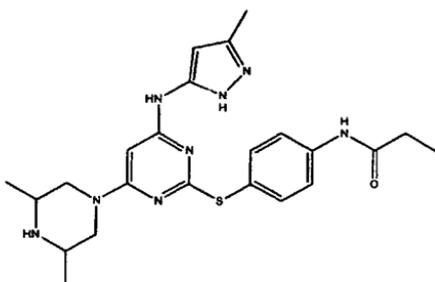
**I-16**



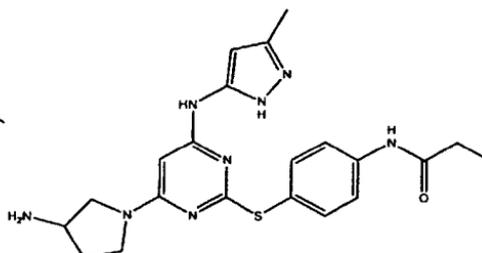
**I-17**



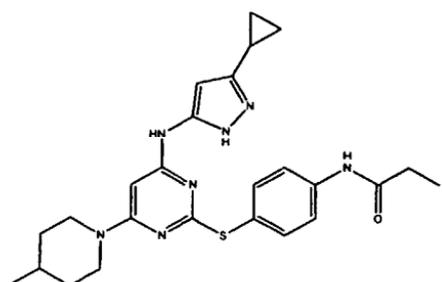
**I-18**



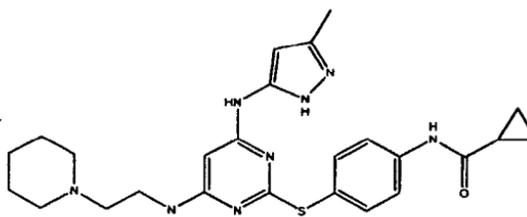
**I-19**



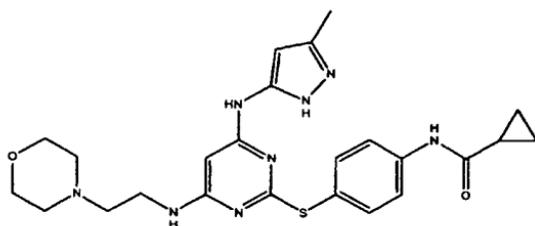
**I-20**



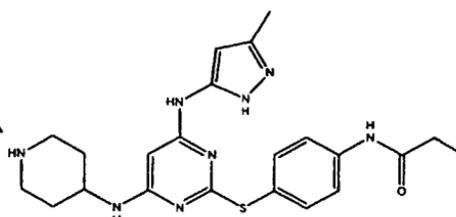
**I-21**



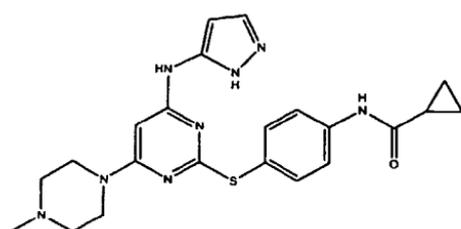
**I-22**



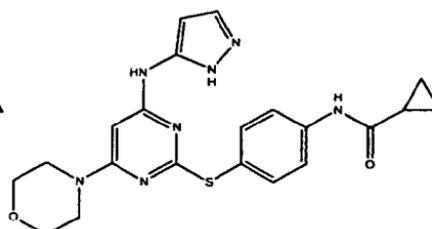
**I-23**



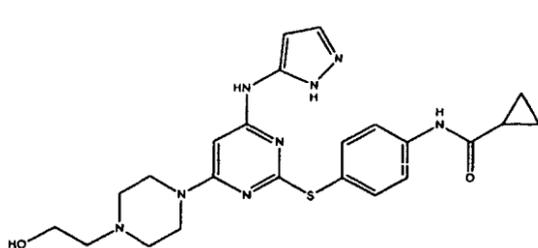
**I-24**



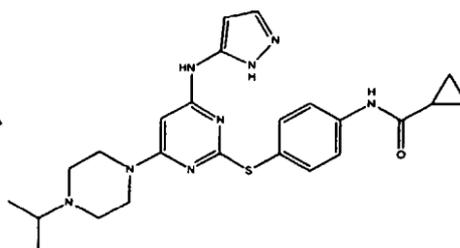
**I-25**



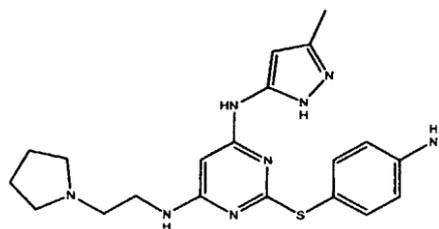
**I-26**



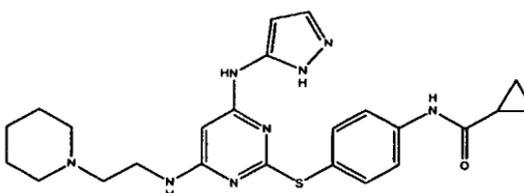
**I-27**



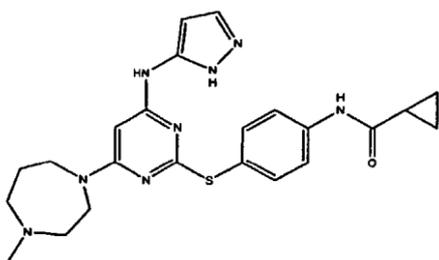
**I-28**



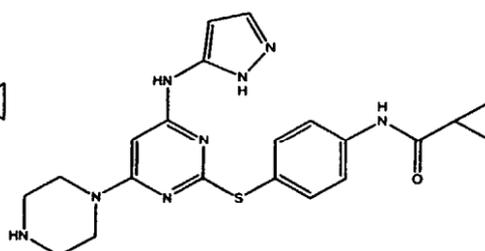
**I-29**



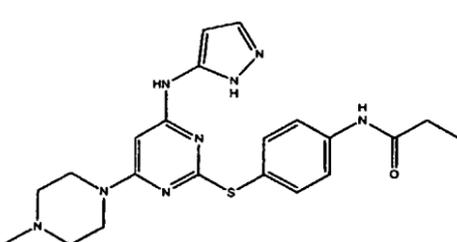
**I-30**



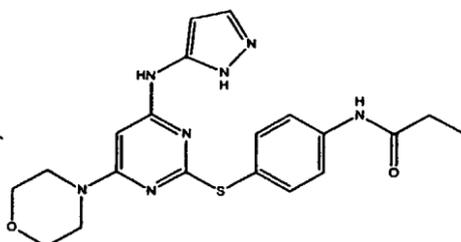
**I-31**



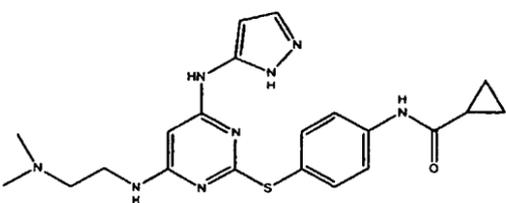
**I-32**



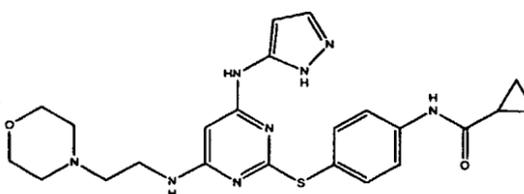
**I-33**



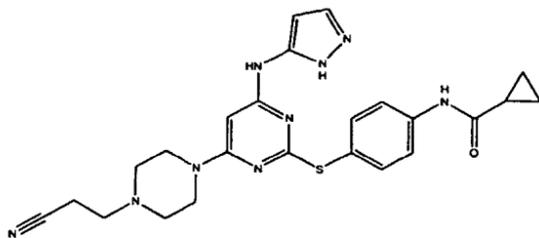
**I-34**



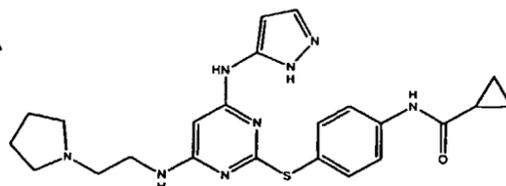
**I-35**



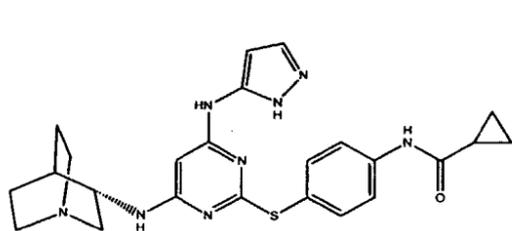
**I-36**



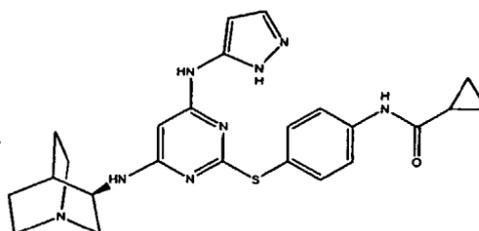
**I-37**



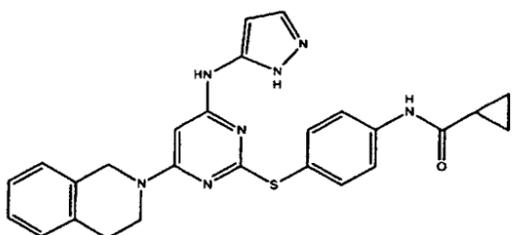
**I-38**



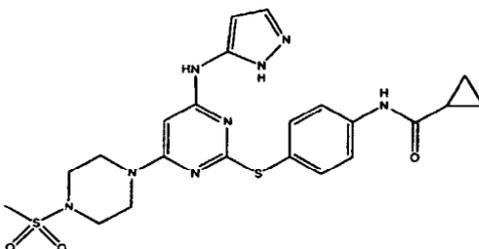
**I-39**



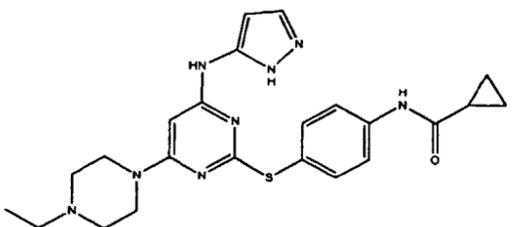
**I-40**



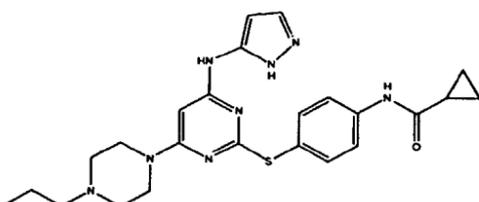
**I-41**



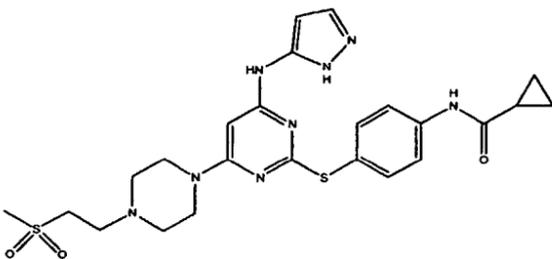
**I-42**



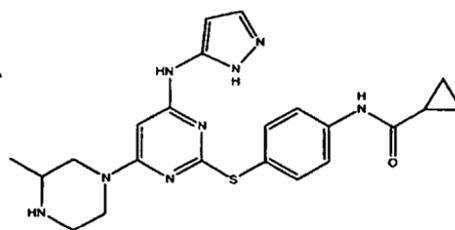
**I-43**



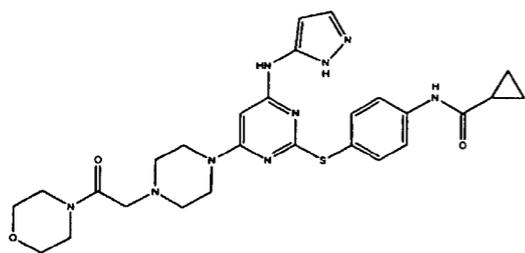
**I-44**



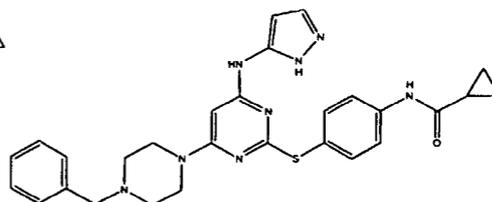
**I-45**



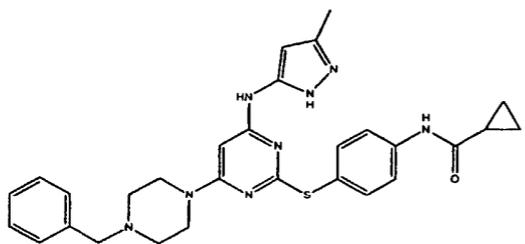
**I-46**



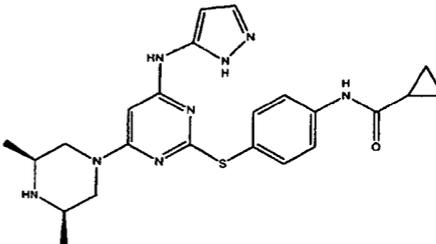
**I-47**



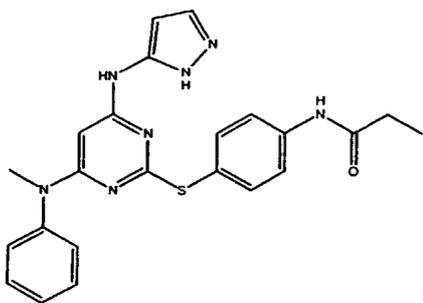
**I-48**



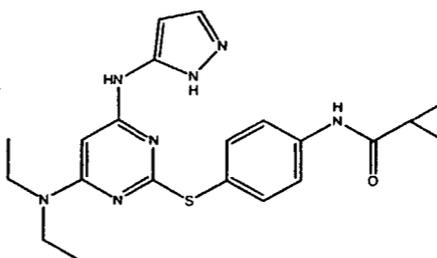
**I-49**



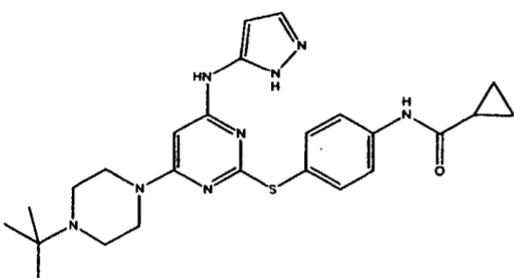
**I-50**



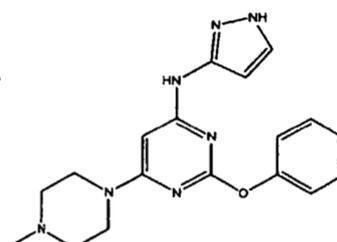
**I-51**



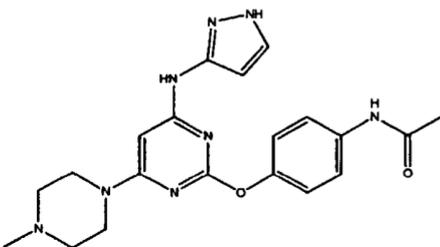
**I-52**



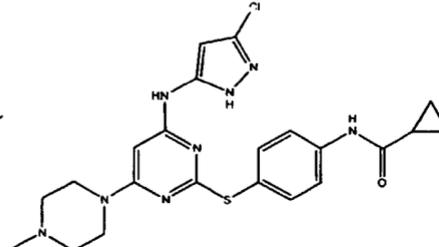
**I-53**



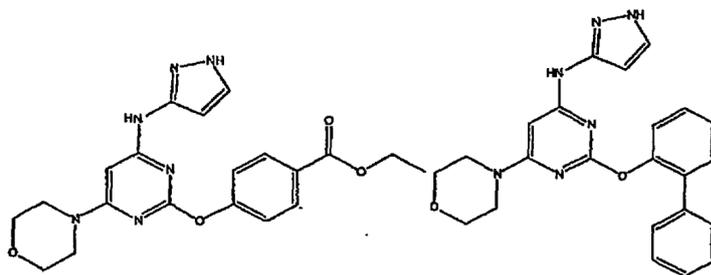
**I-54**



**I-55**

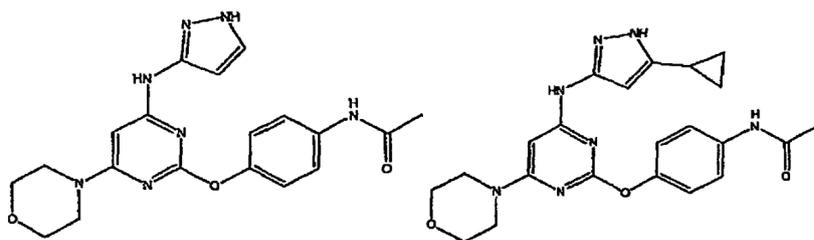


**I-56**



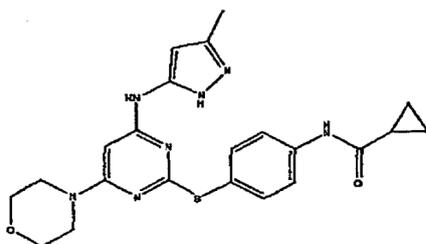
I-57

I-58



I-59

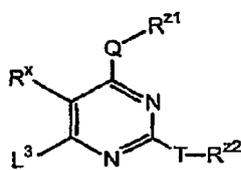
I-60



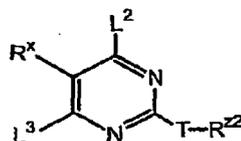
I-61

5 Preferentemente los procedimientos descritos en la presente invención se usan para preparar un compuesto seleccionado de las Tablas 1 y 2. Más preferentemente, los procedimientos de la presente invención se usan para preparar un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

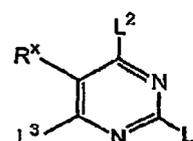
De acuerdo con una realización alternativa, no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV:



II



III



IV

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ , T,  $R^{22}$  y Q, y realizaciones preferentes de los mismos, son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con una realización preferente, no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un intermedio de fórmula II.

De acuerdo con otra realización preferente, no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un intermedio de fórmula III.

15 De acuerdo con otra realización preferente más, no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un intermedio de fórmula IV.

De acuerdo con otra realización, no cubierta por las reivindicaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de una forma detectable una proteína cinasa, particularmente Aurora y/o FLT-3 cinasa, en una muestra biológica o en un paciente. Preferentemente, la composición de esta invención se formula para administración a un paciente que necesita dicha composición. Lo más preferentemente, la composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

El término "paciente", tal como se usa aquí, significa un animal, preferentemente un mamífero, y muy preferentemente un ser humano.

La expresión "excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, seroproteínas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, poli(vinilpirrolidona), sustancias a base de celulosa, poli(etilenglicol), carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de poli(etileno)-poli(oxipropileno), poli(etilenglicol) y grasa de lana.

La expresión "inhiben de una forma detectable" tal como se usa en el presente documento, significa un cambio medible en la actividad de la proteína cinasa entre una muestra que comprende dicha composición y proteína cinasa y una muestra equivalente que comprende proteína cinasa en ausencia de dicha composición.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado, no tóxicos, de un compuesto de esta invención que, tras ser administrada a un receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibidor activo del mismo. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito o residuo inhibidor activo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de Aurora y/o FLT-3 proteína cinasa.

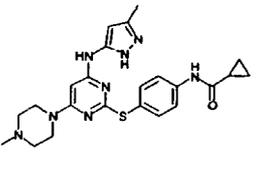
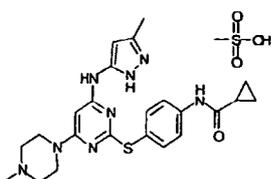
De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, I' o V que comprenden la etapa de convertir un compuesto de fórmula I, I' o V, preparado de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, en la sal deseada farmacéuticamente aceptable. Tales conversiones son muy conocidas en la técnica. Véase a título general, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

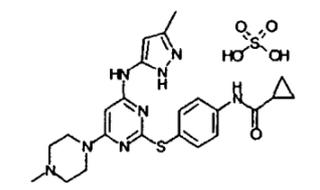
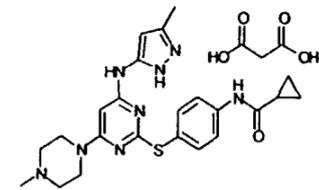
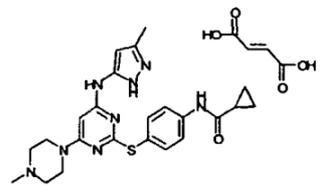
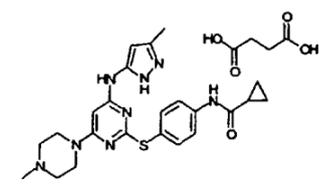
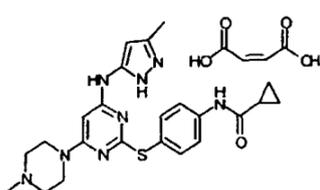
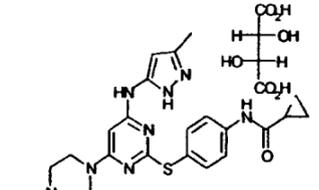
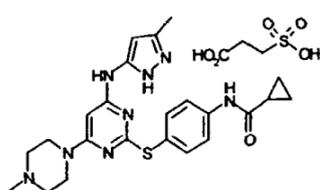
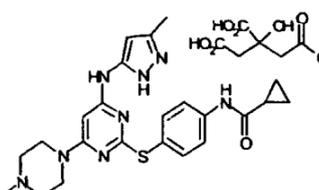
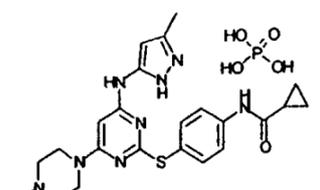
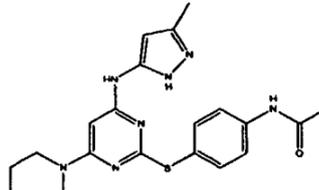
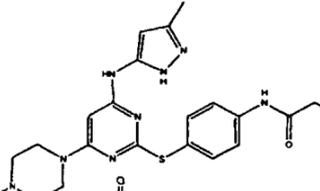
Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y N<sup>+</sup>(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. Esta invención prevé también la cuaternización de grupos cualesquiera que contienen nitrógeno básico divulgados en el presente documento. Por medio de dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite.

La Tabla 3 siguiente incluye sales representativas de compuestos de fórmula V de la presente invención.

Tabla 3. Sales Representativas de Compuestos de Fórmula V

V-1 i	 <p style="text-align: center;">H-Cl</p>	V-1 ii	
-------	---	--------	--

(continuación)

<p>V-1 iii</p>		<p>V-1 iv</p>	
<p>V-1 v</p>		<p>V-1 vi</p>	
<p>V-1 vii</p>		<p>V-1 viii</p>	
<p>V-1 ix</p>		<p>V-1 x</p>	
<p>V-1 xi</p>		<p>V-20 i</p>	 <p>sal HCl</p>
<p>V-20 ii</p>	 <p>sal</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por aerosol inhalado, por vía tópica, por vía rectal, nasal, bucal, vaginal, o por medio de un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se

pueden usar están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además se usan convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

5 Con este fin, se puede usar cualquier aceite fijo suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas o de otro tipo se pueden usar también con fines de formulación.

10 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero sin quedar limitada a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. De forma típica también se añaden lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea se pueden añadir también determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

20 De forma alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

25 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar también por vía tópica, en especial cuando el objeto de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel, o del tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

30 Para el tracto intestinal inferior se puede realizar aplicación tópica de una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación adecuada de enema. Se pueden usar también parches transdérmicos por vía tópica.

35 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, poli(oxietileno), compuesto de poli(oxipropileno), cera emulsionante y agua. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

40 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, con o sin agente conservante tal como cloruro de benzalconio. De forma alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

45 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar también por medio de un aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros agentes conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

50 Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

55 La cantidad de los compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales vehículo para producir una composición en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones se deben formular para que una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe estas

composiciones.

Se entenderá también que una dosificación y pauta de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico encargado y la gravedad de la enfermedad concreta que está siendo tratada. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición dependerá también del compuesto particular en la composición.

Dependiendo del estado patológico o enfermedad particular que va a ser tratada o prevenida, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir esa enfermedad. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una particular enfermedad o afección se conocen como “apropiados para la enfermedad o estado patológico que se están tratando.

Por ejemplo, se pueden combinar agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos conocidos incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, Gleevec™, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecan, taxol, interferones y derivados de platino. Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de esta invención incluyen también, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergidol, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la Esclerosis Múltiple (EM) tales como beta interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetil colinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes de canales iónicos, riluzol y agentes contra el Parkinson; agentes para tratar enfermedad cardiovascular tales como beta-bloqueantes, inhibidores de la ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

Otros ejemplos de agentes quimioterápicos u otros agentes antiproliferativos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, por ejemplo, otros tratamientos o agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con agentes anticancerosos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en unos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia protónica, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por citar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por citar algunos), hipertermia o crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterápicos aprobados, que incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, fármacos alquilantes, (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del huso acromático (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopóxido, Irinotecan, Topotecan), antibióticos (Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa) y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida. Para una descripción más exhaustiva de tratamientos actualizados contra el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, decimoséptima Ed. 1999, cuyos contenidos íntegros se incorporan en el presente documento por referencia.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda ese agente como único agente terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad de cinasas Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 y/o FLT-3, en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la fórmula V, o una composición que comprende dicho compuesto.

El término “muestra biológica”, tal como se usa en el presente documento incluye sin limitación cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina,

heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de cinasas Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 y/o FLT-3 en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que son conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de tales fines incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

5 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de cinasa Aurora-1 en un paciente.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de cinasa Aurora-2 en un paciente.

10 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de cinasa Aurora-3 en un paciente.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de cinasa FLT-3 en un paciente.

15 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la inhibición de la actividad de las cinasas Aurora-1, Aurora-2, Aurora-3 y FLT-3 en un paciente.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **V**, o una composición que comprende dicho compuesto para uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o estado patológico mediado por Aurora en un paciente.

20 La expresión "enfermedad mediada por Aurora", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otro estado patológico o enfermedad perjudicial en los que se sabe que una proteína cinasa de la familia Aurora desempeña una función. Tales enfermedades o estados patológicos incluyen, sin limitación, melanoma, leucemia, o un cáncer seleccionado de colon, de mama, gástrico, ovárico, de cuello de útero, melanoma, renal, de próstata, linfoma, neuroblastoma, pancreático, leucemia y de vejiga.

25 De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en un paciente.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo, para uso en el tratamiento de melanoma, linfoma, neuroblastoma, leucemia, o un cáncer seleccionado de cáncer de colon, de mama, de pulmón, de riñón, de ovario, pancreático, renal, del SNC, de cuello de útero, de próstata, o cáncer del tracto gástrico en un paciente.

30 De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo, para uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), mastocitosis o tumor estromal gastrointestinal (GIST) en un paciente.

35 De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo, para uso en la ruptura de la mitosis de células cancerosas en un paciente.

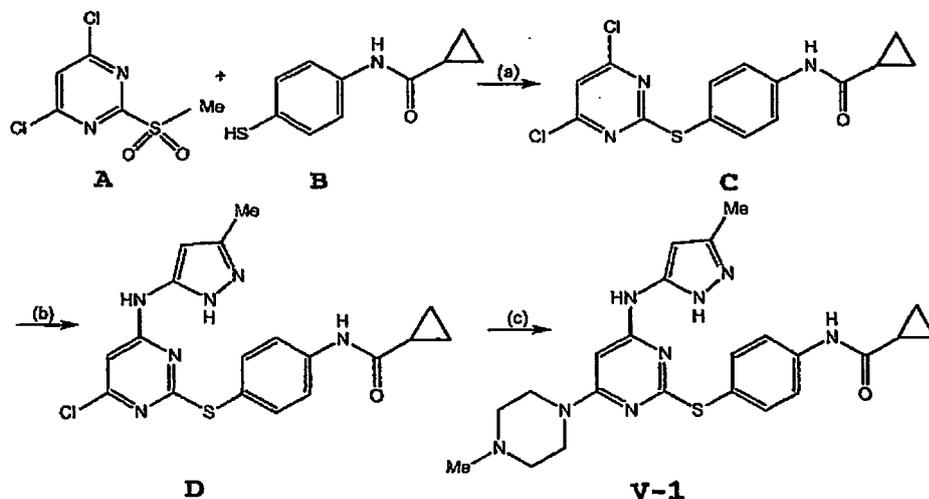
De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula **V** o composición del mismo, para uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de un cáncer en un paciente, que comprende la etapa de romper la mitosis de las células cancerosas inhibiendo Aurora-1, Aurora-2 y/o Aurora-3.

40 En una realización alternativa, los procedimientos de la presente invención que utilizan composiciones que no contienen un agente terapéutico adicional, comprenden la etapa adicional de administrar por separado a dicho paciente un agente terapéutico adicional. Cuando estos agentes terapéuticos adicionales se administran por separado se pueden administrar al paciente antes de, secuencialmente con, o después de la administración de las composiciones de la presente invención.

45 Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda comprender con más detalle se describen los siguientes ejemplos. Se entenderá que estos ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no se interpretarán como limitantes de esta invención en modo alguno.

## Ejemplos

## Esquema General:



## Ejemplo 1

5 **4,6-Dicloropirimidina-2-metilsulfona (A):** Se preparó por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en Koppell et al, *JOC*, 26, 1961, 792, de la siguiente manera. A una solución agitada de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (50 g, 0,26 mol) en diclorometano (1 l) a 0 °C se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (143,6 g, 0,64 mol) durante un periodo de 20 minutos. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (1,5 l) y después se trató secuencialmente con solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$  al 50% (2 x 200 ml), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 300 ml) y salmuera (200 ml), después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un sólido blanquecino que se volvió a disolver en EtOAc (1 l) y se trató secuencialmente con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 300 ml) y salmuera (100 ml), después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto (A) del epígrafe como un sólido blanco (55,6 g, 96% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  3,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,75 (1H, s, ArH).

## Ejemplo 2

15 **[4-(4,6-Dicloro-pirimidin-2-ilsulfanil)-fenil]amida del ácido ciclopropanocarboxílico (C):** Se desgasificó por evacuación una suspensión de compuesto A (10 g, 44,04 mmol) y (4-mecapto-fenil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (B, 8,51 g, 44,04 mmol) en t-butanol (300 ml), después se inyectó nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, luego se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico y cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato magnésico, se concentró hasta un volumen pequeño y se dejó cristalizar. El producto C se recogió como cristales incoloros, (11,15 g, 74%). RMN de  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  0,82-0,89 (4H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,70-7,76 (3H, m), 10,49 (1H, s); M+H, 340.

## Ejemplo de referencia 3

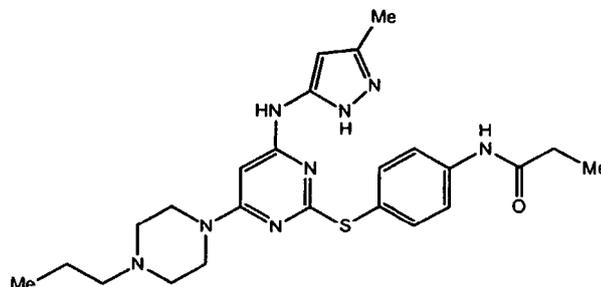
25 **{4-[4-Cloro-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2 - ilsulfanil] - enil} amida del ácido ciclopropanocarboxílico (D):** Se trató una mezcla de compuesto C (1,0 g, 2,94 mmol) y 3-amino-5-metilpirazol (314 mg, 3,23 mmol) en dimetilformamida (6 ml) con diisopropiletilamina (0,614 ml, 3,53 mmol) y yoduro sódico (530 mg, 3,53 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a 85 °C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con agua (x 4), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró hasta 5 ml proporcionando, tras cristalizar y recoger los cristales incoloros, el compuesto D del epígrafe (920 mg, 78%). RMN de  $^1\text{H}$   $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  0,80-0,87 (4H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,92 (1H, s), 5,24 (1H, s ancho), 6,47 (1H, s ancho), 7,55 (2H, d), 7,70-7,80 (2H, m), 10,24 (1H, s), 10,47 (1H, s), 11,92 (1H, s).

## Ejemplo 4

35 **{4-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-6-(5-metil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (V-1):** Se trató compuesto D (2,373 g, 5,92 mmol) con N-metilpiperazina (10 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. El exceso de N-metilpiperazina se eliminó a vacío, después se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se recristalizó en metanol dando cristales incoloros de producto V-1 deseado (1,82 g, 66%),

RMN de  $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  0,81 (4H, d), 1,79 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (4H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 6,02 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,69 (1H, s).

#### Ejemplo de referencia 5

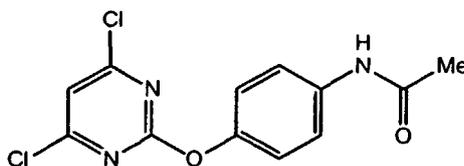


V-5

#### 5 N-{4-[4-(5-Metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-6-(4-propil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-propionamida (V-5):

Se trató 4-[4-cloro-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil] amida del ácido etanocarboxílico (119 mg, 0,306 mmol), preparada por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1, 2 y 3) en n-BuOH (5 ml) con bromhidrato de N-propilpiperazina (887 mg, 3,06 mmol) seguido por diisopropiletilamina (1,066 ml, 6,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 20 horas. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, d), 3,30 (4H, s), 3,70 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 6



15 **N-[4-(4,6-Dicloro-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-acetamida:** Se trató una solución de 4-acetamidofenol (666 mg, 4,40 mmol) en THF anhidro (40 ml), agitando a temperatura ambiente, con una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (176 mg, 4,40 mmol). A continuación se dejó agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 4,6-dicloro-2-metanosulfonil-pirimidina (1,0 g, 4,40 mmol). Seguidamente, se dejó agitar la reacción durante 3 horas más, antes de diluir la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico, después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5:95), proporcionando el compuesto del epígrafe 1,25 g (95%) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,06 (3H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 10,05 (1H, s), LC.EM: ES+ = 298,16, ES- = 296,18).

#### Ejemplo de referencia 7

25 **{4-[4-(4-Metil-4-oxi-piperazin-1-il)-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (V-19):** Se suspendió el compuesto V-1 (1 g, 2,1 mmol) en diclorometano (20 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución en diclorometano de mCPBA en 10 alícuotas en intervalos de 10 minutos (consistiendo cada alícuota en 100 mg, 0,44 mmol en 1 ml de DCM). Cada vez que se añadía una alícuota, la solución se volvía marrón y gradualmente retornaba a un color amarillo a medida que se consumía el mCPBA. 30 Una vez que todo el material de partida se hubo consumido, el disolvente se eliminó a vacío y el aceite naranja resultante se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (69 mg, 7%); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,85-0,91 (4H, m), 1,90 (1H, m), 2,10 (3H, s), 3,10-3,17 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,50-3,66 (4H, m), 3,98 (2H, d), 5,50 (1H, s), 6,11 (1H, s ancho), 7,56 (2H, d), 7,80 (2H, d), 9,42 (1H, s), 10,50 (1H, s), 11,82 (1H, s ancho).

**Ejemplo 8**

**Metanosulfonato de la {4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilsulfanil]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (V-1ii):** Se suspendió compuesto V-1 (515 mg, 1,11 mmol) en etanol (80 ml) y se calentó a reflujo. A la solución transparente se añadió ácido metanosulfónico (106 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otros 10 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta que comenzó a formarse un precipitado. A continuación se dejó enfriar la mezcla hasta 0 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración antes de secarse a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (290 mg, 47%); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-0,82 (4H, d), 1,82 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,83 (3H, d), 3,03-3,12 (4H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,79 (s ancho, OH), 4,14-4,18 (2H, m), 5,50 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,61 (1H, s), 10,41 (1H, s ancho), 10,80 (1H, s).

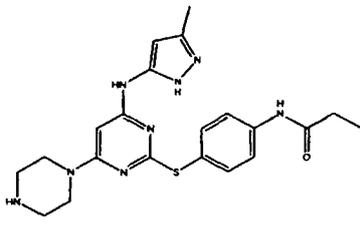
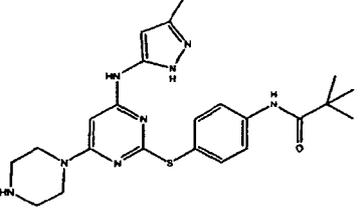
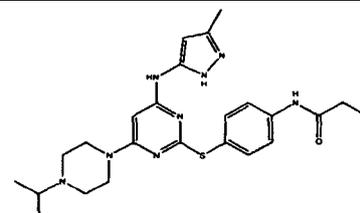
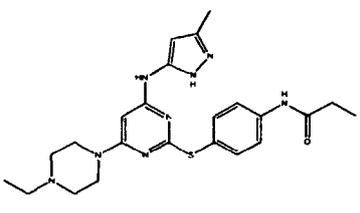
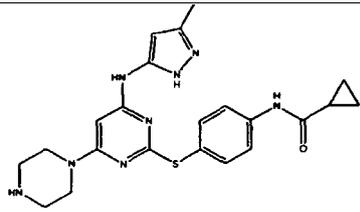
**Ejemplo 9**

Los siguientes compuestos incluidos en la Tabla 4 siguiente se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la presente invención y por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en los Ejemplos 1-8 anteriores. Los datos de caracterización para estos compuestos se compendian en la Tabla 4 siguiente e incluyen datos de RMN de <sup>1</sup>H, punto de fusión (p.f.) y de espectros de masas (EM).

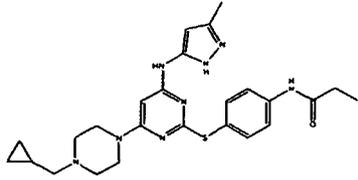
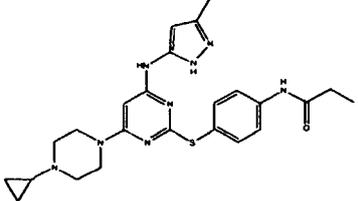
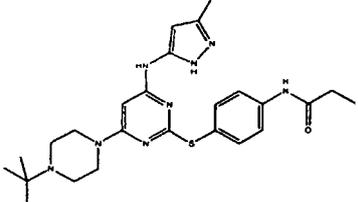
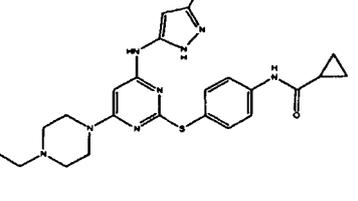
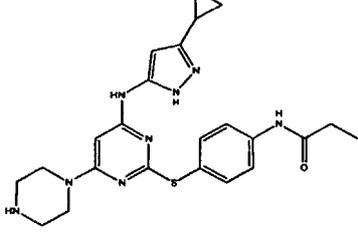
A menos que se indique de otro modo, cada uno de los espectro de RMN de <sup>1</sup>H indicados, expuestos en la Tabla 4, se obtuvieron a 400 MHz en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>).

(Tabla 4 pasa a página siguiente)

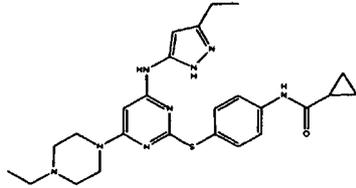
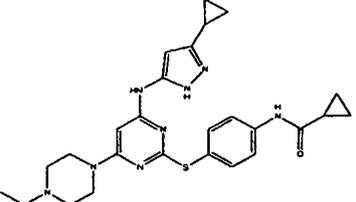
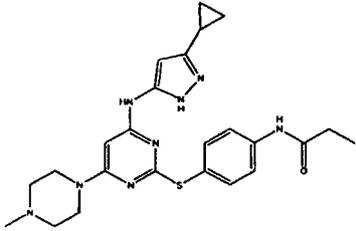
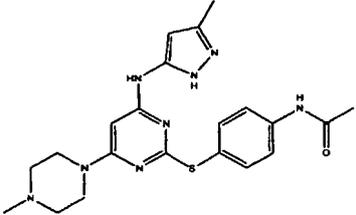
Tabla 4. Datos de Caracterización para Compuestos Representativos

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
compuesto referencia V-2		-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,72 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 5,98 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 439,4 ES- 437,4
compuesto referencia V-3		178-181 °C	1,24 (9H, s), 1,98 (3H, s), 2,68-2,70 (4H,m), 3,31 (4H, señal enmascarada), 5,35 (1H, s), 5,96 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,79 (2H, d), 9,20 (1H, s), 9,33 (1H, s), 11,66 (1H, s)	ES+ 467,35 ES- 465,38
compuesto referencia V-4		-	0,97 (6H, d), 1,10 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,45 (4H, s ancho), 2,65 (1H, s ancho), 3,35 (4H, s ancho), 5,40 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 481,4
compuesto referencia V-6		-	1,01 (3H, t), 1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,31-2,37 (8H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 6,01 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 467,3 ES- 465,4
V-7		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,68 (4H, m), 3,1-3,5 (5H,m), 5,43 (1H, s), 5,99 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,21 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 451,3 ES- 449,4

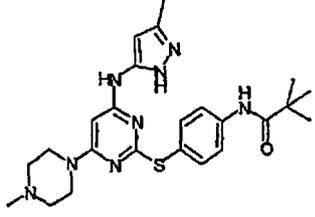
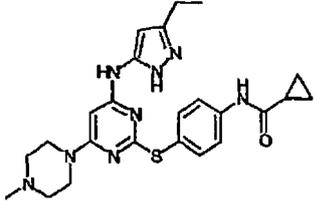
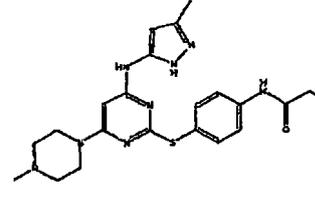
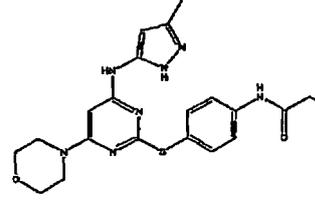
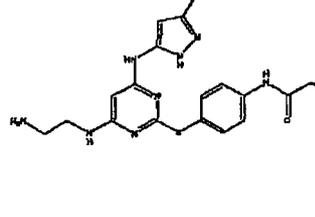
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
compuesto de referencia V-8		-	0,08 (2H, m), 0,46 (2H, m), 0,84 (1H, m), 1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,19 (2H, d), 2,34 (2H, q), 2,44 (4H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,41 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,08 (1H, s), 11,66 (1H, s)	ES+ 493,4 ES- 491,4
compuesto de referencia V-9		-	0,33 (2H, m), 0,42 (2H, m), 1,09 (3H, t), 1,62 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,53 (4H, m), 3,32 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 479,4 ES- 477,4
compuesto de referencia V-10		161-163	1,01 (9H, s), 1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,5 (señal enmascarada), 3,36 (señal enmascarada), 5,42 (1H, s), 5,98 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,21 (1H, s), 10,08 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 495,4 ES- 493,4
V-11		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,01 (3H, t), 1,81 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,32-2,37 (6H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,43 (1H, s), 6,01 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 479,3 ES- 477,4
compuesto de referencia V-12		-	0,48-0,59 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,61-1,75 (1H, m), 2,32 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,61-2,71 (4H, m), 3,20-3,30 (4H, m), 5,47 (1H, s), 6,10 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4Hz), 9,20 (1H, s ancho), 10,13 (1H, s), 11,74 (1H, s ancho)	ES+ 465,34 ES- 463,37

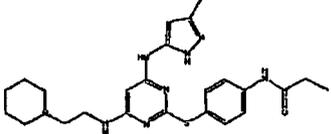
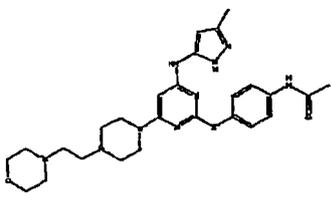
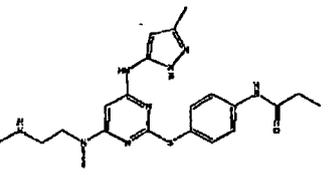
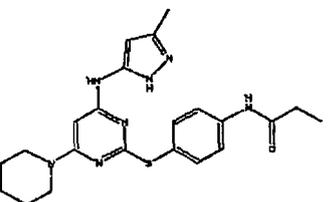
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
V-13		-	0,81-0,82 (4H, m), 1,01 (3H, t), 1,05 (3H, t), 1,81 (1H, m), 2,26-2,38 (8H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,44 (1H, s), 6,03 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,25 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,74 (1H, s)	ES+ 493,4 ES- 491,4
V-14		-	0,54 (2H, m), 0,79-0,82 (6H, m), 1,01 (3H, t), 1,69 (1H, m), 1,82 (1H, m), 2,32-2,36 (6H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,45 (1H, s), 6,07 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 505,4 ES- 503,4
compuesto de referencia V-15		-	0,49-0,59 (2H, m), 0,76-0,85 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,23-2,38 (6H, m), 3,30-3,43 (4H, m), 5,50 (1H, s), 6,15 (1H, s ancho), 7,48 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,23 (1H, s ancho), 10,04 (1H, s), 11,71 (1H, s ancho).	ES+ 479,34 ES- 477,37
compuesto de referencia V-16		-	2,02 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (4H, m), 3,35 (señal enmascarada), 5,44 (1H, s), 6,03 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,67 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,14 (1H, s), 11,71 (1H, s)	ES+ 439,3 ES- 437,4

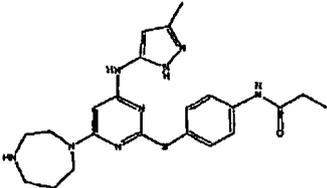
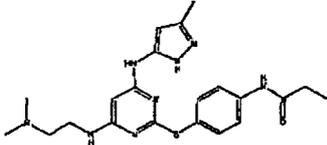
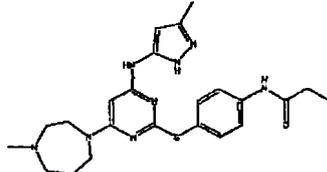
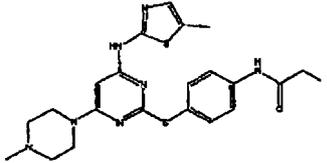
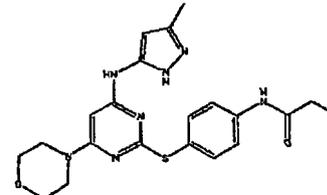
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
compuesto de referencia V-17			1,23 (9H, s), 1,97 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,30-2,33 (4H, m), 3,31 (4H, señal enmascarada), 5,37 (1H, s), 5,96 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,79 (2H, d), 9,24 (1H, s), 9,38 (1H, s), 11,67 (1H, s ancho)	ES+ 481,4 ES- 479,4
compuesto de referencia V-18			0,76-0,91 (4H, m), 1,00-1,18 (3H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,22-2,43 (6H, m), 3,3-3,4 (4H oscurecida), 5,46 (1H, s), 6,08 (1H, s ancho), 7,49 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,30 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,72 (1H, s)	ES+ 479,3 ES- 477,3
compuesto de referencia V-20		137,5-138,9	1,10 (3H, t), 2,00 (2H, s), 2,18 (3H, s), 2,28-236 (5H, m), 2,98 (2H, s ancho), 3,32 (4H, m), 5,40 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, s)	EM 453,5 (M+H)+
Compuesto de referencia I-1		238-239	1,10 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,45 (2H, q), 3,65 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,80 (2H, d), 9,25 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	EM 440,3 (M+H)+
Compuesto de referencia I-2		-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,34 (2H, q), 2,59 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,3 (señal enmascarada), 5,39 (1H, s), 5,77 (1H, s ancho), 6,85 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,07 (1H, s), 10,07 (1H, s), 11,63 (1H, s ancho)	ES+ 413,3 ES- 411,4

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto referencia I-3	de 	-	1,09 (3H, t), 135-1,37 (2H,m), 1,44-1,46 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,26 (6H, m), 2,33 (2H, q), 3,13 (2H,m), 5,45 (1H, s), 5,84 (1H, s ancho), 6,75 (1H, s ancho), 7,46 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,05 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,65 (1H, s ancho)	ES+ 481,3 ES- 479,4
Compuesto referencia I-4	de 	-	2,01 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,34-2,44 (12H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,55 (4H, m), 5,43 (1H, s), 6,02 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,67 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,14 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 538,3 ES- 536,4
Compuestos referencia I-5	de 	-	1,06 (3H, t), 1,98 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,31 (2H, q), 2,50 (señal enmascarada), 2,84 (3H, s), 338 (2H, m), 5,42 (1H, s), 5,77 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,00 (1H, s), 10,18 (1H, s), 11,68 (1H, s ancho)	ES+ 441,3 ES- 439,4
Compuesto referencia I-6	de 	-	1,10 (3H, t), 1,45 (4H, s), 1,60 (2H, s), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 3,35 (4H, s), 5,40 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,80 (1H, s ancho)	ES+ 438,3

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-7		-	1,10 (3H, t), 1,70 (2H, s), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,70 (2H, s), 2,75 (2H, s), 3,45 (2H, s), 5,50 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 453,3
Compuesto de referencia I-8		-	1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,15 (6H, s), 2,3-2,4 (4H, m), 3,15 (2H, s), 5,40 (1H, s), 5,85 (1H, s ancho), 6,75 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,05 (1H, s ancho), 10,10 (1H, s), 11,65 (1H, s ancho)	ES+ 441,3
Compuesto de referencia I-9		-	1,09 (3H, t), 1,78 (2H,m), 2,03 (3H, s), 222 (3H, s), 233 (2H, q), 2,41 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,50 (2H, m), 5,48 (1H, s), 597 (1H, s ancho), 7,46 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,14 (1H, s), 10,06 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 467,4 ES- 465,4
Compuesto de referencia I-10		-	1,09 (3H, t), 1,94 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,30-2,38 (6H, m), 3,42 (4H, m), 6,94 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,95 (1H, s), 9,27 (1H, s), 10,07 (1H, s)	ES+ 470,2 ES- 468,3
Compuesto de referencia I-11		-	1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, d), 3,30 (4H, s), 3,70 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 456,2

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia* I-12		-	1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,25-2,41 (8H, m), 3,35 (señal parcialmente enmascarada), 3,51 (2H, m), 4,45 (1H, m), 5,42 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,08 (1H, s), 11,70 (1H, s)	ES+ 483,4 ES- 481,4
Compuesto de referencia I-13		-	1,10 (3H, t), 1,23 (2H, q), 1,37 (9H, s), 1,70 (2H, d), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,83 (2H, t), 3,47 (1H, m), 3,95 (2H, d), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 6,85 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 553,4
Compuesto de referencia I-14		-	0,46-0,58 (2H, m), 0,78-0,89 (2H, m), 1,08 (3H t, J = 7,5Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 2,21-2,43 (6H, m), 3,23-3,40 (4H, m), 3,50 (2H, s), 5,48 (1H, s), 6,10 (1H, s ancho), 7,19-7,36 (5H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5Hz), 9,21 (1H, s), 10,03 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES + 555,34 ES- 553,40
Compuesto de referencia I-15		-	1,07 (3H, t), 1,12-1,22 (2H, m), 1,70 (2H, d), 2,02 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,80-2,90 (3H, m), 3,95 (2H, d), 5,45 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,15 (1H, s), 11,75 (1H, s ancho)	ES+ 453,3
Compuesto de referencia I-16		-	1,00 (3H, d), 1,08 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,55-2,90 (3H, m), 3,65-4,25 (5H, m), 5,45 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,25 (1H, s ancho), 10,20 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 453,3

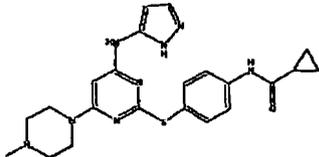
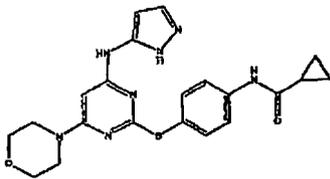
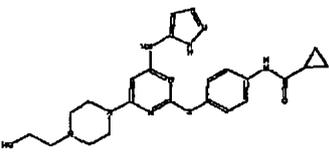
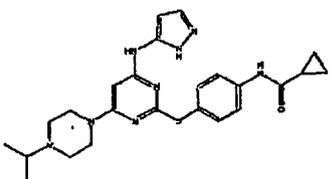
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-17		-	0,47-0,55 (2H, m), 0,72-0,81 (2H,m), 1,08 (3H, t, J =7,5Hz), 1,41 (9H,8), 1,62-1,73 (1H,m), 2,32 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,30-3,41 (8H, m), 5,48 (1H, s), 6,10 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,5Hz), 9,29 (1H, s ancho), 10,05 (1H, s), 11-74 (1H, s ancho).	ES+ 565,33 ES- 563,36
Compuesto de referencia I-18		-	1,10 (3H, t), 2,01 (3H, s), 2,35 (2H, q), 3,16-3,18 (4H, m), 3,52-3,54 (4H,m), 5,43 (1H, s), 6,08 (1H, s ancho), 6,891 (1H, t), 6,97 (2H, d), 7,23 (2H, t), 7,49 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,28 (1H, s), 10,09 (1H, s), 11,72 (1H, s)	ES+ 515,3 ES- 513,4
Compuesto de referencia 1-19		151-152	0,95 (6H, s), 1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,20 (2H, t), 2,35 (2H, q), 2,60 (2H, s ancho), 3,80 (2H, s ancho), 5,50 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 467,3
Compuesto de referencia I-20		159-160	1,10 (3H, t), 1,75 (1H, s ancho), 2,00 (3H, s), 2,30-2,40 (3H,m), 2,65 (1H, m), 3,25-3,45 (3H,m), 3,60 (1H, s ancho), 5,45 (1H, s), 5,80 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,15 (1H, s ancho), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 439,3

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-21		-	0,50-0,58 (2H, m), 0,78-0,85 (2H,m), 0,90 (3H, d, J = 6,1Hz), 0,95-1,05 (2H, m), 1,09 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,51-1,64 (3H, m), 1,66-1,75 (1H,m), 2,32 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,66-2,78 (2H, m), 3,96-4,08 (2H,m), 5,48 (1H, s), 6,16 (1H, s ancho), 7,48 (2H, q, J = 8,6Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,18 (1H, s ancho), 10,04 (1H, s), 11,74 (1H, s ancho)	ES+ 478,37 ES- 476,39
Compuesto de referencia I-22		-	0,80-0,81 (4H, m), 1,23-138 (6H, m), 1,82 (1H, m), 2,04 (3H, s), 234 (6H, m), 3,17 (2H, m), 5,47 (1H, s), 5,86 (1H, s ancho), 6,80 (1H, s ancho), 7,46 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,07 (1H, s), 10,41 (1H, s), 11,65 (1H, s ancho)	ES+ 493,4 ES- 491,4
Compuesto de referencia I-23		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,04 (3H, s), 228 (6H, m), 3,15 (2H, m), 3,53 (4H, m), 5,48 (1H, s), 5,89 (1H, s ancho), 6,81 (1H, s ancho), 7,46 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,06 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,66 (1H, s ancho)	ES+ 495,4 ES- 493,4
Compuesto de referencia I-24		-	1,10 (3H, t), 1,47 (2H, q), 1,90 (2H, d), 2,03 (3H, s), 2,35 (2H, q), 2,85 (2H, s ancho), 323 (2H, d), 5,45 (1H, s), 5,90 (1H, s ancho), 7,05 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 8,30 (1H,s ancho), 8,55 (1H, s ancho), 9,10 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 453,3

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto referencia I-25	de 	-	0,83 (4H, m), 1,82 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,89 (4H,m), 3,33 (4H, m) (enmascarado), 5,81 (1H, s), 6,24 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, s ancho), 10,35 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho)	ES- 449,4 ES+ 451,3
Compuesto referencia I-26	de 	-	0,81-0,83 (4H, m), 1,81 (1H, m), 3,29-3,31 (4H, m), 3,59-3,61 (4H,m), 5,82 (1H, s), 6,22 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,64 (2H, d), 9,38 (1H, s), 10,37 (1H, s), 12,10 (1H, s)	ES+ 438,3 ES- 436,4
Compuesto referencia I-27	de 	-	0,81-0,83 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,37-2,41 (6H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,50 (2H, m), 4,44 (1H, s), 5,81 (1H, s), 6,23 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, s), 10,38 (1H, s), 12,10 (1H, s)	ES+ 481,3 ES- 479,4
Compuesto referencia I-28	de 	-	0,81-0,83 (4H, m), 0,96 (6H, d), 1,81 (1H, m), 2,41-2,43 (4H, m), 2,65 (1H, m), 3,3 (señal enmascarada), 5,82 (1H, s), 6,24 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,31 (1H, s), 10,37 (1H, s), 12,10 (1H, s)	ES+ 479,3 ES- 477,4

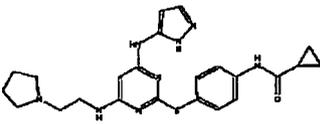
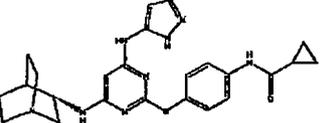
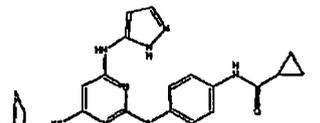
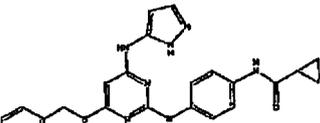
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-29		220-222	-	M+H 479
Compuesto de referencia I-30		-	0,77-0,88 (4H, m), 1,28-1,55 (6H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 2,12-2,43 (6H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 5,81 (1H, s ancho), 6,04 (1H, s ancho), 6,84 (1H, s ancho), 7,39 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,12 (1H, s ancho), 10,33 (1H, s), 12,06 (1H, s ancho)	ES +479,35 ES -477,41
Compuesto de referencia I-31		-	0,78-0,89 (4H, m), 1,59-1,86 (3H, m), 2,18-2,26 (3H, m), 2,38-2,52 (2H, m), 2,70-2,83 (2H, m), 3,28-3,55 (4H, m), 5,88 (1H, s), 6,15 (1H, s ancho), 7,39 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,25 (1H, s ancho), 10,35 (1H, s), 12,11 (1H, s ancho)	ES+ 465,34 ES -463,41
Compuesto de referencia I-32		-	0,72-0,90 (4H, m), 1,31-1,54 (3H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,57-2,75 (3H, m), 3,12-3,50 (2H, m), 5,80 (1H, s), 6,22 (1H, s ancho), 7,38 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,29 (1H, s), 10,36 (1H, s), 12,08 (1H, s ancho)	ES+ 437,3 ES- 435,37
Compuestos de referencia I-33		-	1,15 (3H, t, J = 7,5Hz), 2,19 (3H, s), 2,25-2,40 (6H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 5,80 (1H, s), 6,25 (1H, s ancho), 7,38 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,32 (1H, s), 10,06 (1H, s), 12,12 (1H, s ancho).	ES+ 439,34 ES- 437,39

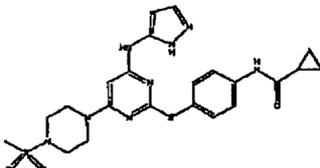
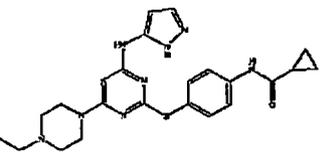
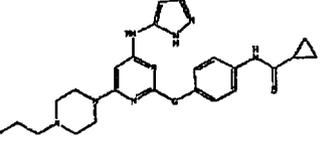
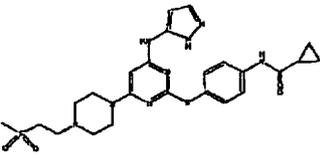
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuestos de referencia I-34		-	1,10 (3H, t, J = 7,5Hz), 2,36 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,25-3,40 (4H,m), 3,55-3,69 (4H, m), 5,80 (1H, s), 6,21 (1H, s ancho), 7,32 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,38 (1H, s), 10,04 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho).	ES+ 426,29 ES- 424,38
Compuesto de referencia I-35		Se contrae a 140 °C Fundea a 280-282 °C	0,81-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,08 (6H, s), 2,33 (2H, s ancho), 3,10-3,12 (2H, m), 5,81 (1H, s), 6,03 (1H, s ancho), 6,79 (1H, s ancho), 7,38 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,64 (2H, d), 9,12 (1H,s ancho), 10,34 (1H, s), 12,05 (1H, s ancho)	ES+ 439,40 ES- 437,24
Compuestos de referencia I-36		Se contrae a 130 °C Fundea a 209-212 °C	0,81-0,82 (4H, m), 1,80 (1H, m), 2,24 (6H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,51-3,53 (4H,m), 5,84 (1H, s ancho), 6,05 (1H, s ancho), 6,87 (1H, s ancho), 7,41 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,66 (2H, d), 9,13 (1H,s ancho), 10,35 (1H, s), 12,07 (1H, s ancho)	ES+ 481,34 ES- 479,39
Compuesto de referencia I-37		131-132	0,80-0,85 (4H, m), 1,82 (1H, quin), 2,40-2,45 (4H,m), 2,58 (2H, t), 2,70 (2H, t), 3,33-3,38 (4H, m), 5,85 (1H, s), 6,30 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,35 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho)	ES+ 490,3

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-38		Se contrae a 220 °C P.f. mayor de 340 °C	0,80-0,82 (4H, m), 1,63 (4H, m), 1,63 (1H, m), 2,33 (6H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 5,82 (1H, s), 5,99 (1H, s ancho), 6,87 (1H, s ancho), 7,38 (1H, s), 7,46 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,17 (1H, s ancho), 10,37 (1H, s), 12,07 (1H, s ancho)	ES+ 465,39 ES- 463,31
Compuesto de referencia I-39		-	0,80-0,83 (4H, m), 1,15-2,02 (5H, m), 2,22-2,47 (1H, 2m), 2,63-2,79 (1H, 2m), 2,91-3,62 (6H, m), 4,03-4,53 (1H, 2m), 5,80 (1H, s), 6,15 y 6,24 (1H, 2s ancho), 7,35 (1H, s), 7,46-4,49 (2H, d), 7,65-7,69 (2H, 2d), 9,32 y 9,37 (1H, 2s), 10,48 y 10,49 (1H, 2s), 12,09 (1H, s ancho)	ES+ 477,3 ES- 475,4
Compuesto de referencia I-40		-	0,80-0,83 (4H, m), 1,15-2,02 (5H, m), 0,80,0,83 (5H, 2,22-2,47 (1H, 2m), 2,63-2,79 (1H, 2m), 2,91-3,62 (6H, m), 4,03-4,53 (1H, 2m), 5,80 (1H, s), 6,15 y 6,24 (1H, 2br s), 7,35 (1H, s), 7,46-4,49 (2H, d), 7,65-7,69 (2H, 2d), 9,32 y 9,37 (1H, 2s), 10,48 y 10,49 (1H 2s), 12,09 (1H, s ancho)	ES+ 477,3 ES- 475,4
Compuesto de referencia I-43		-	0,79-0,89 (4H, m), 1,80-1,89 (1H, m), 2,65-2,73 (1H, m), 2,90-2,99 (1H, m), 4,49 (2H, s), 5,86 (1H, s ancho), 6,30 (1H, s ancho), 6,95-7,20 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,36 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,15 (1H, s ancho)	ES + 484,36 ES- 482,37

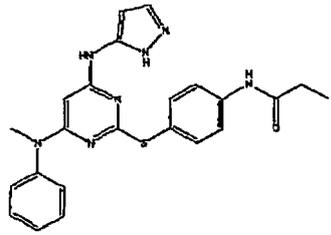
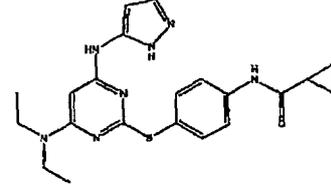
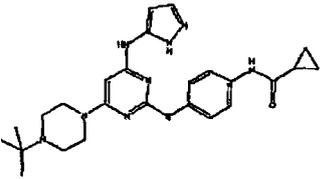
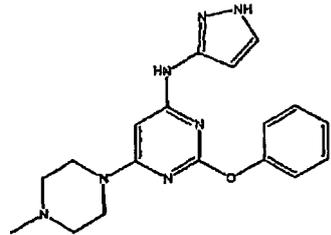
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto referencia I-42	de 	168-169	0,80-0,88 (4H, m), 1,82 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,13 (4H, s ancho), 3,48 (4H, s ancho), 5,82 (1H, s), 6,27 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,68 (2H, d), 9,41 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,15 (1H, s ancho)	ES+ 515,3
Compuesto referencia I-43	de 	-	0,86 (7H, m), 1,43 (2H, m), 1,80 (1H, m), 2,23 (2H, t), 2,33 (4H, m), 3,31 (4H, m) (enmascarado), 5,81 (1H, s), 6,23 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,31 (1H, s), 10,35 (1H, s), 12,15 (1H, s ancho)	ES- 463,4 ES+ 465,3
Compuesto referencia I-44	de 	-	0,83 (4H, m), 1,82 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,89 (4H, m), 3,33 (4H, m) (enmascarado), 5,81 (1H, s), 6,24 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H, s ancho), 10,35 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho)	ES- 477,5 ES+ 479,4
Compuesto referencia I-45	de 	154-155	0,80-0,84 (4H, m), 1,80 (1H, quin), 2,40-2,43 (4H, m), 2,72 (2H, t), 3,03 (3H, s), 3,28-3,35 (6H, m), 5,80 (1H, s), 6,25 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,35 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho)	ES+ 543,3

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-46		160-161	0,80-0,85 (4H, m), 1,06 (3H, d), 1,80 (1H, quin), 2,67 (1H, s ancho), 3,65 (1H, m), 4,05 (1H, s ancho), 5,85 (1H, s), 6,25 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,30 (1H, s ancho), 10,35 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho)	ES+ 451,3
Compuesto de referencia I-47		158-159	0,80-0,85 (4H, m), 1,82 (1H, quin), 2,35-2,45 (4H,m), 3,17 (2H, s ancho), 3,22-3,26 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,50-3,58 (6H,m), 5,85 (1H, s), 6,25 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,35 (1H,s ancho), 10,40 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho)	ES+ 564,3
Compuesto de referencia I-48		-	0,78-0,82 (4H, m), 1,79 (1H, m), 2,36 (4H, m), 3,3 (señal enmascarada), 3,48 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,19 (1H, s ancho), 7,24-7,35 (6H,m), 7,47 (2H, d), 7,63 (2H, d), 9,33 (1H, s), 10,34 (1H, s), 12,09 (1H, s)	ES+ 527,4 ES- 525,4
Compuesto de referencia I-49		-	0,80-0,81 (4H, m), 1,80 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,36-2,38 (4H,m), 3,3 (señal enmascarada), 3,49 (2H, s), 5,42 (1H, s), 5,99 (1H, s ancho), 7,25-7,35 (5H,m), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,23 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,69 (1H, s)	ES+ 541,4 ES- 539,4
Compuesto de referencia I-50		-	0,80 (4H, m), 0,93 (6H, d), 1,82 (1H,m), 2,20 (2H, t), 2,58 (2H, m), 3,79 (2H, m), 5,87 (1H, s), 6,23 (1H, s ancho), 7,40 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,74 (2H, d), 9,27 (1H, s ancho), 10,35 (1H, s), 12,11 (1H, s ancho)	ES- 463,5 ES+ 465,4

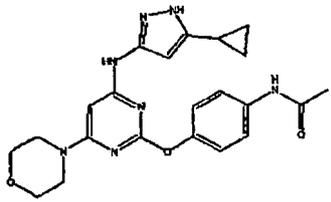
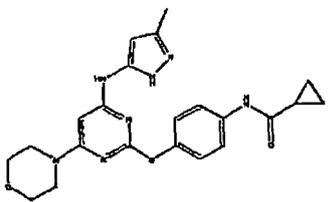
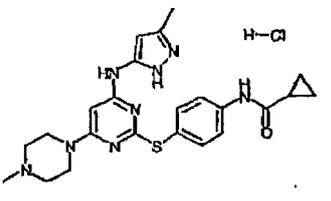
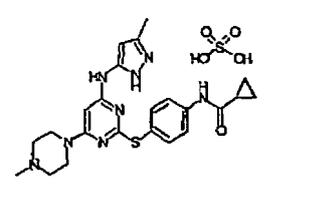
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto referencia I-51	de 	-	1,10 (1H, t, J = 7,5Hz), 2,36 (2H, q, J = 7,5Hz), 3,32 (3H, s), 5,80 (1H, s ancho), 6,05 (1H, s ancho), 7,12-7,45 (6H,m), 7,49 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,48 (1H, s ancho), 10,11 (1H, s), 12,05 (1H, s ancho).	ES+ 446,31 ES- 444,34
Compuesto referencia I-52	de 	-	0,75-0,89 (4H, m), 0,89-1,03 (6H, m), 1,74-1,88 (1H, m), 3,15-3,29 (4H, m), 5,89 (1H, s ancho), 6,18 (1H, s ancho), 7,42 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,6Hz), 9,19 (1H s ancho), 10,34 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho).	ES+ 424,34 ES- 422,35
Compuesto referencia I-53	de 	167-169	0,81-0,83 (4H, m), 1,00 (9H, s), 1,81 (1H, m), 2,47 (4H, m), 3,14 (4H, m), 5,82 (1H, s), 6,20 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,65 (2H, d), 9,32 (1H,s), 10,37 (1H, s), 12,09 (1H, s)	ES+ 493,4 ES- 491,4
Compuesto referencia I-54	de 	-	2,21 (3H, s), 2,27-2,40 (4H, m), 3,31-3,50 (4H,m), 5,90 (1H, s), 6,31 (1H, s ancho), 7,10-7,25 (3H, m), 7,35-7,50 (3H,m), 9,38 (1H, s), 12,14 (1H, s ancho).	ES+ 352,28 ES- 350,32

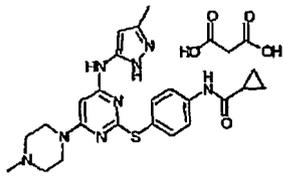
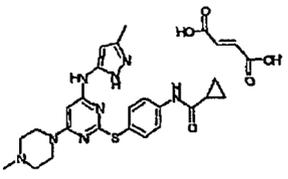
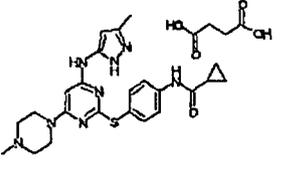
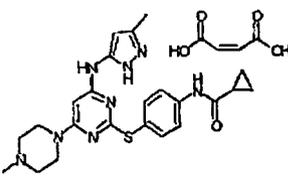
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-55		-	2,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,26-2,39 (4H, m), 3,36-3,46 (4H, m), 5,95 (1H, s ancho), 6,37 (1H, s ancho), 7,06 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,45 (1H, s ancho), 7,56 (2H, d, J = 8,9Hz), 9,30 (1H, s ancho), 9,95 (1H, s), 12,12 (1H, s).	ES + 409,31 ES- 407,37
Compuesto de referencia I-56		se oscurece a 250 277-9		ES+ 485,3
Compuestos de referencia I-57		-	1,34 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,33-3,42 (4H, m), 3,59-3,68 (4H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,94 (1H, s), 6,40 (1H, s ancho), 7,29 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,49 (1H, s ancho), 7,99 (2H, d, J = 8,7Hz), 9,50 (1H, s), 12,20 (1H, s ancho).	ES+ 411,30 ES- 409,37
Compuesto de referencia I-58		-	3,30-3,39 (4H, m), 3,60-3,65 (4H,m), 5,89 (1H, s), 6,25 (1H, s ancho), 7,15-7,50 (9H, m), 9,40 (1H, s ancho), 12,12 (1H, s).	ES+ 415,32 ES- 413,37
Compuesto de referencia I-59		-	2,05 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,59-3,70 (4H,m), 5,94 (1H, s), 6,35 (1H, s ancho), 7,07 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,46 (1H, s ancho), 7,58 (2H, d, J = 8,9Hz), 9,40 (1H, s), 9,98 (1H, s), 12,13 (1H, bis).	ES+ 396,32 ES- 394,38

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
Compuesto de referencia I-60		-	0,38-0,48 (2H, m), 0,79-0,89 (2H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 2,04 (3H, s), 3,34-3,40 (4H, m), 3,61-3,69 (4H,m), 5,46 (1H, s), 6,10 (1H, s ancho), 7,05 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,9Hz), 9,34 (1H, s), 9,99 (1H, s), 11,85 (1H, s ancho).	ES+ 436,36 ES- 434,41
Compuesto de referencia I-61		238-239	0,85 (4H, s), 1,80 (1H,m), 2,00 (3H, s), 3,35 (4H, s), 3,60 (4H, s), 5,43 (1H, s), 6,00 (1H, s ancho), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,30 (1H, s), 10,40 (1H, s), 11,70 (1H, s ancho)	ES+ 452,2
V-1i		"	0,81 (4H, d), 1,83 (1H,m), 2,02 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,903,17 (4H,m), 4,09-4,33 (4H, m), 5,46 (1H, s), 6,06 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,35 (1H, s), 1,45 (1H, s), 10,62 (1H, s), 11,72 (1H, s)	-
V-1iii		-	0,81-0,83 (4H,d), 1,81 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,82-2,83 (3H, m), 3,08-3,11 (4H, m), 3,42-3,47 (4H, m), 4,14-4,17 (m ancho, OH), 5,49 (1H, s), 6,04 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,53 (1H, s), 9,64 (1H, s), 10,39 (1H, s)	-

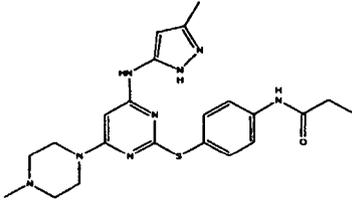
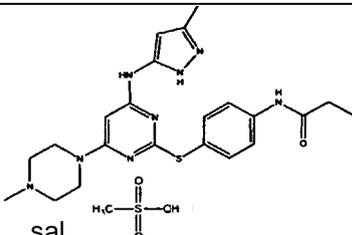
(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
V-1iv	 <p style="text-align: right;">V-1iv</p>	-	0,82 (4H, d), 1,80 (1H,m), 2,02 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,69 (s ancho, OH), 3,01 (2H, s), 3,38-3,47 (8H, m), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,25 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-1v		-	0,80-0,82 (4H, m), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,34-2,36 (4H, m), 3,36-3,38 (señal enmascarada para 4H + OH), 5,45 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,61 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,18 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-1vi		-	0,80-0,82 (4H,d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,33-2,36 (4H,m), 2,41 (4H, s), 3,30-3,45 (señal enmascarada, 4H, m), 4,19 (1H, s ancho), 5,45 (1H, s), 6,03 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,18 (1H, s), 10,35 (1H, s), 11,70 (1H s ancho)	-
V-1vii		-	0,81-0,83 (4H,d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,11-3,45 (señal enmascarada, 8H, m), 5,45 (1H, s), 6,07 (3H, s), 7,48 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,36 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,75 (1H, s ancho)	-

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
V-1viii		-	0,81-0,82 (4H,d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,43 (4H, m), 3,38-3,47 (señal enmascarada, 4H, m), 4,20 (2H, s), 5,45 (1H, s), 6,04 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-1ix		-	0,81-0,83 (4H,d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,03-3,13 (4H, m), 3,36-3,75 (señal enmascarada, 6H,m), 4,12-4,15 (2H,m), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,71 (2H, d), 9,37 (1H, s), 9,61 (1H, s ancho), 10,38 (1H, s)	-
V-1x		-	0,81-0,82 (4H,d), 1,81 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,54-2,68 (8H, m), 3,40-3,45 (señal enmascarada, 4H, m), 4,32 (1H, s ancho), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,24 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-
V-1xi		-	0,80-0,82 (4H,d), 1,80 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,50 (señal enmascarada, 4H), 3,36-3,47 (4H, m), 4,88 (m ancho, OH), 5,45 (1H, s), 6,04 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,36 (1H, s)	-

(continuación)

Nº	Estructura	p.f.	RMN de <sup>1</sup> H	Espectro de masas
compuesto de referencia V-20 <i>i</i>	 <p>sal HCl</p>		1,09 (3H, t), 2,00 (3H, s), 2,38 (2H, q), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,40 (2H, d), 4,10 (2H, d), 5,41 (1H, s), 6,06 (1H, s ancho), 7,48 (2H, d), 7,73 (2H, d), 9,42 (1H, s), 10,15 (1H, s), 10,64 (1H, s ancho), 11,77 (1H, s ancho)	ES- 451,4 ES+ 453,4 (M+H)+
compuesto de referencia V-20 <i>ii</i>	 <p>sal</p>		1,09 (3H, t), 2,0 (3H, s), 2,35 (5H, m), 2,81 (3H, s), 3,09 (4H, m), 3,44 (2H, d), 4,12 (2H, d), 5,41 (1H, s), 6,02 (1H, s ancho), 7,48 (2H, d), 7,73 (2H, d), 9,44 (1H, s), 9,70 (1H, s ancho), 10,10 (1H, s), 11,80 (1H, s ancho)	ES- 451,4 ES+ 453,4 (M+H)+

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 5 La actividad de los compuestos de esta invención como inhibidores de cinasas se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad cinasa o la actividad ATPasa de enzimas Aurora y/o FLT-3 activadas. Ensayos alternativos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a Aurora y/o FLT-3 y se puede medir marcando radiativamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/Aurora y/o inhibidor/FLT-3 y determinando la cantidad de marcador radiactivo unido, o realizando un experimento de competición en el que se incuban nuevos compuestos con Aurora y/o FLT-3 unidos a radioligandos conocidos. Se puede usar cualquier tipo de isoforma de Aurora, dependiendo de qué tipo o isoforma de Aurora que se va a inhibir. Los detalles de las condiciones usadas para los ensayos enzimáticos se describen a continuación en los siguientes Ejemplos.

### Ejemplo 10

#### Determinación de K<sub>i</sub> para la Inhibición de Aurora

- 15 Se rastrearon compuestos de la siguiente manera, para determinar su capacidad para inhibir Aurora usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox *et al* (1998) Protein Sci 7, 2249). A una solución tampón madre de ensayo que contenía HEPES 7,5 0,1 M, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 mM, 30 mg/ml de pirivato cinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 40 mM y péptido (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) 800 μM, se añadió una solución en DMSO de un compuesto de la presente invención a una concentración final de 30 μM. La mezcla resultante se incubó a 30 °C durante 10 minutos. La reacción se inició mediante la adición de 10 μl de solución madre de Aurora para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción se obtuvieron monitorizando la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30 °C usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de K<sub>i</sub> se determinaron a partir de los datos porcentuales como una función de la concentración de inhibidor.
- 20
- 25 Se encontró que los compuestos de fórmula V de la presente invención son inhibidores de Aurora-1, Aurora-2 y Aurora-3.

**Ejemplo 11**Determinación de  $K_i$  para la inhibición de FLT-3

Se rastrearon compuestos para determinar su capacidad para inhibir la actividad de FLT-3 usando un ensayo radiométrico de unión en filtro. Este ensayo monitoriza la incorporación de  $^{33}\text{P}$  a un sustrato de poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se realizaron en una solución que contenía HEPES (pH 7,5) 100 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 90  $\mu\text{M}$  y 0,5 mg/ml de pE4Y (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de un compuesto de la presente invención varía por lo general de 0,01 a 5  $\mu\text{M}$ . De forma típica, se realizó una valoración de 12 puntos preparando diluciones de compuesto de ensayo en solución madre de DMSO 10 mM. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Se prepararon dos soluciones de ensayo. La solución 1 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 180  $\mu\text{M}$  (que contenía 0,3  $\mu\text{Ci}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  para cada reacción). La solución 2 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y FLT-3 3 nM. El ensayo se realizó sobre una placa de 96 pocillos mezclando 50  $\mu\text{l}$  de solución 1 y 2,5 ml de los compuestos de la presente invención. La reacción se inició con solución 2. Después de incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50  $\mu\text{l}$  de TCA al 20% que contenía ATP 0,4 mM. Todo el volumen de reacción se transfirió a una placa filtrante y se lavó con TCA al 5% mediante un Harvester 9600 de TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de  $^{33}\text{P}$  incorporado al pE4y se analizó por medio de un contador de centelleo Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Meridem, CT). Los datos se ajustaron usando un programa informático Prism para obtener una  $\text{CI}_{50}$  o  $K_i$ .

Se descubrió que los compuestos de fórmula V de la presente invención son inhibidores de FLT-3.

**Ejemplo 12**Determinación de  $\text{CI}_{50}$  para la inhibición de Aurora en un ensayo celular Colo205

Se ensayaron también compuestos para determinar la inhibición de la proliferación celular. En este ensayo se preparó un medio completo añadiendo suero de bovino fetal al 10%, solución de L-glutamina y penicilina/estreptomycin a medio RPMI 1640 (Sigma). Se añadieron células de cáncer de colon (línea celular COLO-205) a una placa de 96 pocillos a una densidad de siembra de  $1,25 \times 10^4$  células/pocillo/150  $\mu\text{l}$ . Se preparó una solución de compuesto en medio completo por dilución en serie, la solución de compuesto de ensayo (50  $\mu\text{l}$ ) se añadió a cada pocillo.

Cada placa contenía una serie de pocillos en los que solamente se añadió medio completo (200  $\mu\text{l}$ ) para formar un grupo control con el fin de medir la proliferación máxima. Se añadió también un grupo con vehículo a cada placa. Las placas se incubaron a 37 °C durante 2 días. Se diluyó una solución madre de  $^3\text{H}$ -timidina (1 mCi/ml, Amersham, Pharmacia UK) a 20  $\mu\text{Ci}/\text{ml}$  en medio RPMI, a continuación se añadieron 25  $\mu\text{l}$  de esta solución a cada pocillo. Las placas se incubaron seguidamente a 37 °C durante 3 horas, luego se recogieron y se analizaron para determinar la absorción de  $^3\text{H}$ -timidina usando un contador de centelleo líquido.

Se descubrió que los compuestos de fórmula V de la presente invención son inhibidores de la proliferación de células cancerosas Colo205.

**Ejemplo 13**Medida de la proliferación celular en un panel de tipos de células tumorales y normales: Ensayo de incorporación de  $^3\text{H}$ -timidina

Se eligió el ensayo de incorporación de  $^3\text{H}$ -timidina como un procedimiento bien caracterizado para determinar la proliferación celular. Se eligieron células de tejidos normales y de una amplia variedad de diferentes tipos de tumores para análisis. Muchas de las células tumorales se seleccionaron porque expresan altos niveles de proteínas Aurora (por ejemplo, MCF-7, PC3, A375, A549) (véase la sección 5.3.5 y Bischoff et al *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065) y/o son capaces de formar tumores en ratones o ratas atímicos (por ejemplo HCT116, MCF-7 y MDA-MB-231).

Se incubaron células que crecen de forma logarítmica con compuesto durante 96 horas. Para medir la proliferación celular, 3 horas antes del final del experimento se añadieron a cada pocillo 0,5  $\mu\text{Ci}$  de  $^3\text{H}$ -timidina. Las células se recogieron, se lavaron y se contó la radiactividad incorporada en un contador beta de microplacas Wallac. Para determinar la inhibición de la proliferación, se representaron los cpm frente a la concentración de compuesto, y se determinó la  $\text{CI}_{50}$  logarítmicamente.

La Tabla 5 siguiente incluye las líneas celulares utilizadas en el ensayo de proliferación celular anteriormente descrito. Para cada línea celular se determinó la inhibición de la proliferación celular y la incorporación de  $^3\text{H}$ -timidina (punto temporal de 96 horas).

Tabla 5. Líneas Celulares

<b>Origen</b>	<b>Línea Celular</b>
Acenocarcinoma colorrectal	HCT-116
Adenocarcinoma colorrectal	LS174T
Leucemia	HL60
Adenocarcinoma de glándulas mamarias	MDA-MB-231
Adenocarcinoma de glándulas mamarias	ZR-75-1
Adenocarcinoma de glándulas mamarias	MCF-7
Adenocarcinoma de próstata	PC3
Pancreático	MIA-Pa-Ca-2
Melanoma	A375
Linfocitos primarios humanos estimulados por PHA	Blastos PHA

5

Aunque se ha descrito una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos se pueden modificar para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y procedimientos de esta invención. Por tanto, se comprenderá que el alcance de esta invención se ha de definir por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

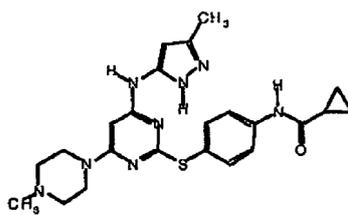
10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de uno de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Nº V-	Estructura	Nº V-	Estructura
1		7	
11		13	
14			

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



V-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está seleccionada del grupo que consiste en sales acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, de sodio, de potasio, de magnesio, de amonio y de N<sup>+</sup>(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto es un único isómero estereoquímico o una mezcla enantiomérica o diastereomérica del compuesto o compuestos.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición, para su uso en la inhibición de la cinasa Aurora-2.